

Aus der Universitäts-Nervenlinik mit Poliklinik Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. H. H. Wieck)

**Das hemmende Prinzip im
Zentralnervensystem**
eine syndromgenetische Analyse

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dr. med. Jürgen Vieth
1970

Aus der Universitäts-Nervenlinik mit Poliklinik Erlangen -
Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. H. H. Wieck)

DAS HEMMENDE PRINZIP IM ZENTRALNERVENSYSTEM,
eine syndromgenetische Analyse

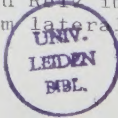
Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Dr.med.Jürgen Vieth

1970

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
A. Historisches.	1
B. Allgemeine Bedeutung der Hemmung im Zentralnervensystem.	3
C. Hemmung im Zentralnervensystem im Rahmen der Syndromgenese.	9
II. GRUNDLAGEN DER HEMMUNG IM ZENTRALNERVENSYSTEM.	11
A. Morphologie	11
B. Neurophysiologie.	15
1. Membranpotential und Aktionspotential.	15
2. Erregende postsynaptische Vorgänge	21
3. Hemmende postsynaptische Vorgänge.	26
4. Erregende und hemmende Vorgänge durch Änderung der Membraneigenschaften.	32
5. Präsynaptische Hemmung	33
III. NEUROPHYSIOLOGISCHE, EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR HEMMUNG IN DER HIRNRINDE.	35
A. Einleitung.	35
B. Methodik.	42
1. Material	42
2. Präparation.	42
3. Reiztechnik.	44
4. Ableitetechnik	47
C. Ergebnisse.	55
1. Evozierte, postsynaptische Potentiale in Zellen des sensomotorischen Cortex bei unbeeinflusstem Membranpotential.	55
a. Postsynaptisch meßbare Depression	55
aa. Depression durch Reiz im Nucleus caudatus.	55
bb. Depression durch epicorticalen Reiz	60
cc. Depression durch antidromen Reiz im Tractus pyramidalis	60
b. Aktive corticale Hemmung durch besondere Zellen (Hemmzellen)	63
c. Postsynaptisch meßbare Potentiation während einer Depression.	67
aa. Potentiation durch Reiz im Corpus geniculatum laterale	68



	Seite
bb. Potentiation durch epicorticalen Reiz	71
cc. Potentiation durch Reiz im Nucleus caudatus.	72
dd. Potentiation durch antidromen Reiz im Tractus pyramidalis.	75
2. Evozierte, postsynaptische Potentiale in Zellen des sensomotorischen Cortex bei künstlich verändertem Membranpotential.	76
a. Die evozierte Depression und ihre Komponenten	77
aa. Reiz im Nucleus caudatus	77
bb. Antidromer Reiz.	81
cc. Epicorticaler Reiz	84
b. Die evozierte Potentiation während einer Depression und ihre Komponenten.	89
D. Diskussion	94
1. Unspezifität von Depression und Potentiation.	94
2. Komponenten von Depression und Potentiation	97
3. Wahrscheinlicher Mechanismus zur Auslösung von Depression und Potentiation	102
a. Depression	102
b. Potentiation	105
4. Mögliche funktionelle Bedeutung von Depression und Potentiation	107
IV. DIE HEMMUNG IM RAHMEN DER EPILEPSIE (UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNDROMGENESE).	110
A. Der epileptische Herd.	112
B. Der generalisierte Anfall.	118
C. Der "Spike-Wave"-Komplex	122
D. Ausblick	125
Nachwort	127
Literaturverzeichnis	128

I. EINLEITUNG

A. Historisches

Eine frühe Darstellung von Hemmung findet sich bei R. DESCARTES in seinem Werk "De homine" schon im Jahre 1662. Erstmalig erläutert er das Prinzip der antagonistischen Hemmung an zwei gegensätzlich arbeitenden Augenmuskeln. Während der Kontraktion des einen Muskels erschlaffte der andere und umgekehrt (54). Abbildung 1 zeigt die Originalzeichnung DESCARTES.

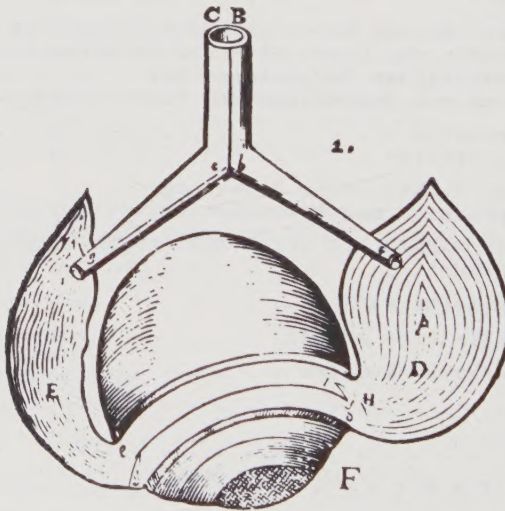


Abb.1. Reziproke Aktion von Augenmuskeln, antagonistische Hemmung (nach: R. DESCARTES, 1677 (54)).

In ihrer Schrift "Experimenta physiologica in theatro anatomico" aus dem Jahre 1845 deuten die Brüder E.F.W.WEBER und E.H.WEBER bereits darauf hin, daß die Hemmung über einen definierten Teil des Nervensystems wirksam wird. Die Autoren belegen ihre Behauptung mit dem Experiment, daß durch Reizung des

Nervus vagus das Herz langsamer schlägt und schließlich zum Stillstand kommt (255).

Den Begriff der "zentralen Hemmung" führte J. SECHENOV einige Jahre später ein. In seinem Buch "Hirnreflexe" (1863) schildert er die Beeinflussung bestimmter Reflexbewegungen des Frosches durch Reizung des Mittelhirns mit elektrischem Strom oder durch Auftragen von Salzkristallen (221).

Die sogenannte "laterale Hemmung" in Sinnesorganen wurde nach G.v. BÉKÉSY (21) erstmalig im Jahre 1866 von E. MACH beschrieben. Die von ihm untersuchten (162, 163) und nach ihm benannten MACHschen Bänder wurden allerdings vorläufig nicht als hemmendes Phänomen erkannt, und es dauerte noch fast 80 Jahre bis zur Würdigung seiner Befunde. Dies ist wohl dadurch zu erklären, daß es sich bei der lateralen Hemmung um eine komplizierte Form handelt, bei der die Hemmung räumlich um einen Erregungsherd liegt, der sie hervorruft.

Durch C.S. SHERRINGTON wurde die moderne Forschung über die Hemmung begründet. In seinen Silliman-Vorlesungen (223) im Jahre 1906 analysierte er die Unterschiede zwischen Leitung in Nervenstämmen und in Reflexbögen. Er charakterisierte den Weg in den Reflexbögen durch Refraktärzeit, Bahnung und Hemmung. Seine Ergebnisse und Überlegungen basierten auf der Erkenntnis, daß die Theorie über die Verknüpfung von Zellen im Zentralnervensystem in einem Reticulum, dem sogenannten "Neuropil", falsch sei. Dieses Bild eines eng verknüpften Netzwerkes von Faseranastomosen geht auf eine im Jahre 1871 erschienene Arbeit I. GERLACHS zurück (87). Bevor C.S. SHERRINGTON im Jahre 1898 den Begriff "Synapse" für die funktionelle Verbindung zwischen Nervenzellen einführte (222) und diese Verbindungsstelle für die

Vorgänge der Bahnung und der Hemmung verantwortlich machte (223), unterstützten vor allem W.HIS (1886) (104), S.RAMÓN Y CAJAL (1888) (205) und H.HELD (1897) (103) mit bedeutenden Beiträgen die Neuronen-Theorie von W.WALDEYER (1891) (252). In ihr werden die Bausteine des Zentralnervensystems, die Nervenzellen oder Neurone, als anatomisch unverbundene Einheiten beschrieben. Den endgültigen Beweis für die Neuronen-Theorie brachten G.E.PALADE und S.L.PALAY (177), als es ihnen im Jahre 1954 gelang, mit Hilfe des Elektronenmikroskops den 200 Å breiten synaptischen Spalt darzustellen.

Seit C.S.SHERRINGTON und der Einführung der Begriffe Synapse, Bahnung und Hemmung vor 60 Jahren ist sehr viel zur Unterstützung und Bestätigung seiner Arbeit geleistet worden. Vor allem C.S.SHERRINGTONs Schüler J.C.ECCLES und seiner Schule ist es zu verdanken, daß heute ziemlich ausführliche Kenntnisse über die verschiedenen synaptischen Mechanismen vorliegen.

B. Allgemeine Bedeutung der Hemmung im Zentralnervensystem

"... wo die erste Rückkopplung und der erste Regelvorgang war, war das erste Leben" (R.WAGNER) (249).

Regelung gibt es in allen Bereichen des Lebens. Ohne sie und ohne das durch sie entstandene geordnete Miteinander der verschiedensten Systeme wäre eine Gesamtfunktion in einem Organismus undenkbar.

In der Technik ist die Regelung ein Prinzip erster Ordnung. Die kompliziertesten Regelungs- und Rückkopplungsvorgänge finden wir in der Kybernetik, deren Prozesse eine gewisse Ähnlichkeit mit Vorgängen im Zentralnervensystem aufweisen.

Der Regelvorgang soll unerwünschte Störeinflüsse ausschalten,

die auf eine zu übertragende Information treffen. Dies kann grundsätzlich auf zweierlei Art und Weise geschehen.

1. Es kann die Möglichkeit benutzt werden, eine Rückmeldung der am Ausgang des Übertragungssystems erscheinenden Signale zum Eingang vorzunehmen, wobei so lange eine Regelgröße zurückgegeben wird, bis der Sollwert des Systems erreicht ist (207).

Diesen Vorgang nennt man Rückkopplung. Wird der Eingang positiv beeinflusst, kann man von positiver Rückkopplung sprechen. Bei negativer Einwirkung handelt es sich um eine negative Rückkopplung. Diesen Typ des Reglers zur Erhaltung eines Sollwertes bezeichnet man als Halteregler (207). Dabei liegt ein geschlossener Regelkreis vor. Entsprechend der negativen Rückkopplung spricht man im biologischen Bereich von Rückwärts-Hemmung oder rekurrenter Hemmung (63). Der positiven Rückkopplung entspricht der Begriff Rückwärts-Bahnung oder rekurrente Bahnung (63). In Abbildung 2 B ist das wohl bekannteste Beispiel einer Rückwärts-

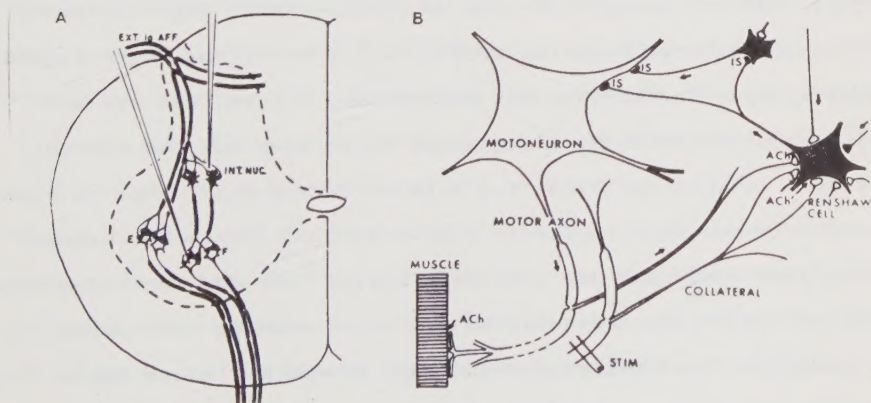


Abb.2. Schematische Darstellung von Vorwärts-Hemmung (A) und Rückwärts-Hemmung (B). A: Schematischer Querschnitt durch das Rückenmark im unteren Lumbalbereich. Extensor-Ia-Afferenzen wirken erregend auf Extensor-Motoneurone (E) und über hemmende

Interneurone (Int.nuc.) auf Flexor-Motoneurone (F). Prinzip der antagonistischen Hemmung. B: Schematische Darstellung der auf ein Motoneuron rückwirkenden Hemmung über die eigene Axonkollaterale und eine hemmend wirkende Zwischenzelle (Renshawzelle). An Muskel und Renshawzelle wird Acetylcholin (ACH) als wirksamer Überträgerstoff freigesetzt. Die weitere Hemmzelle (schwarz) entspricht einer weiteren Vorwärts-Hemmung. Auf sie wirkt auch die Renshawzelle hemmend ein. Dies ist der erstmalig im Jahre 1962 von V.J.WILSON und P.R.BURGESS beschriebene Mechanismus der Disinhibition (259). (Teil A und B nach: J.C.ECCLES, 1968 (63)).

Hemmung schematisch dargestellt, die "Renshawhemmung" im Rückenmark.

2. Ein anderer Regelvorgang besteht im Zentralnervensystem wie in der Technik aus dem Mechanismus der Steuerung. Bei dieser Funktionsart wird die Störgröße direkt gemessen und schon zu Beginn der Übertragung berücksichtigt. Eine direkte Rückwirkung der beeinflussten Größe auf die einwirkende Größe gibt es dabei nicht. Hierbei handelt es sich um einen offenen Regelungskreis, einen sogenannten Folgeregler (207). Die steuernde Führungsgröße bewirkt eine Verstellung des Sollwertes, sei es, daß sie auf einen geschlossenen Regelungskreis wirkt oder auf ein anderes System. Im weiteren Sinne ist eine Steuerung meist auch in einen geschlossenen Regelungskreis einzubeziehen. Dieser beschränkt sich aber nicht auf das jeweilige System wie das Zentralnervensystem. Im Zentralnervensystem ist die Steuerung besonders wichtig bei der Sollwertverstellung. Es muß auf einer Skala zwischen maximaler und minimaler Leistung eines Systems jeweils der Arbeitspunkt eingestellt werden, der den augenblicklichen Anforderungen entspricht. Hierdurch ist ein System mit spezifischer Leistung überhaupt erst in der Lage, sinnvoll zu arbeiten (207). Im biologischen Bereich spricht man im Zusammenhang

mit der Steuerung von Vorwärts-Bahnung und Vorwärts-Hemmung (63). In Abbildung 2 B ist diese Vorwärts-Beeinflussung durch die erregende (hell) und die hemmende (dunkel) Synapse an der Renshawzelle dargestellt. In Abbildung 2 A ist eine Vorwärts-Hemmung wesentlicher Bestandteil der antagonistischen Hemmung. Ia-Afferenzen von Extensoren wirken direkt erregend auf Extensor-Motoneurone, während sie hemmend über zwischengeschaltete hemmende (dunkel) Neurone auf Flexor-Motoneurone wirken.

Einige der zahlreichen Beispiele der Anwendung von Vorwärts- und von Rückwärts-Hemmung mögen die Bedeutung dieser Mechanismen hervorheben. Vielgestaltig zeigen sich die Möglichkeiten bei den Sinnessystemen, die zudem methodisch optimal zugänglich und mit adaequaten Reizen (erfolgreiche Reize mit dem kleinsten Energieaufwand) zu untersuchen sind. So ist von der lateralen Hemmung im Auge bekannt, daß sie durch die Vorwärts-Hemmung der Kontrasterhöhung dient (21) und durch die Rückwärts-Hemmung die Empfindlichkeitsbereichseinstellung bewirkt (169). Ähnlich wie beim Auge geschieht auch beim Gehörsinn die Bereichseinstellung vermutlich durch Rückwärts-Hemmung, und zwar in Höhe des Nucleus cochlearis (181). Die Inhibition zur Erhöhung des zeitlichen Auflösungsvermögens bezeichnet man im Gehörsystem als "temporale Hemmung" (51), bei der als zusätzliche Dimension die Zeit ausschlaggebend ist. Hierbei vermutet man ein kompliziertes Zusammenspiel von Vorwärts- und Rückwärts-Hemmung und -Bahnung, das schließlich zur Erzeugung bestimmter Erregungsmuster führt.

Im Bereich der sensiblen Afferenzen bestätigt sich folgendes Prinzip: Kontrasterhöhung durch Vorwärts-Hemmung, Bereichseinstellung durch Rückwärts-Hemmung (62). An primär afferenten Fasern kommt eine weitere - im Gegensatz zur bisher erwähnten postsynaptischen Hemmung stehende - Art, die präsynaptische

Hemmung, vor (218). Diese Art der Inhibition setzt bereits vor der Synapse ein, an der eine Erregung überhaupt erstmalig wirksam werden könnte. Für Berührungs- (218) und Hitzeempfindung (20) ist bisher nachgewiesen worden, daß die präsynaptische Hemmung im Sinne der Kontrasterhöhung wirkt.

Im sensorischen System ist die Hemmung unerläßlich für: Bereichseinstellung, Elimination redundanter Information und Datenreduktion. Ohne Unterbrechung strömen von den Rezeptoren unzählige Impulse zum Zentralnervensystem. Es ist einzusehen, daß diese unüberschaubare Menge an Meldungen hemmende Mechanismen fordert, die triviale Informationen zurückdrängen und die für den Organismus bedeutungsvollen sortiert weitergeben. In diesem Zusammenhang hat die präsynaptische Hemmung eine große Bedeutung. Die trivialen Informationen werden bereits vor Eintritt in das Zentrum unterdrückt. Einige Zahlen mögen die Bedeutung der Hemmung auf diesem Gebiet verdeutlichen. Die von den

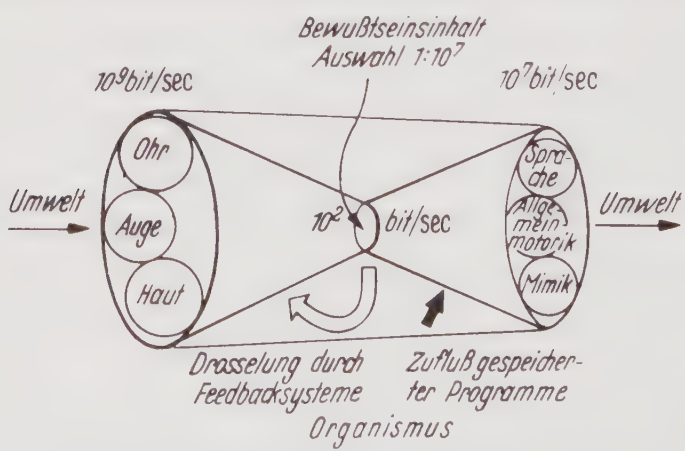


Abb.3. Schematische Darstellung der Datenreduktion und -selektion bei 3 Sinnesorganen. Nur 10^2 bit/sec werden in der Empfindung bewußt. Die Auswahl wirkt also über einen Bereich von 1 : 10 Millionen. Es werden angeborene und erworbene efferente Systeme mit maximal 10^7 bit/sec versorgt. (nach: W.D.KEIDEL, 1965 (134))

widentifizierten Sinnesbahnen auf das Zentralnervensystem einströmende Gesamtinformation wird auf 10^9 bit/sec geschätzt; indessen sollen nur 10^2 bit/sec das Bewußtsein erreichen. Die Differenz von 10^7 bit/sec wird zum erheblichen Teil gehemmt, zum anderen Teil gespeichert oder herangezogen, um gespeicherte motorische Programme in Aktion zu setzen (134). Das Schema der Abbildung 3 verdeutlicht diese Beziehungen.

Von mehr zentral gelegenen Abschnitten des sensorischen Systems, wie auch in anderen Systemen, z.B. im Kleinhirn (63,64,67,118), sind zum Teil recht ausführliche Kenntnisse über die grundlegenden Mechanismen wie Rückwärts- und Vorwärts-Hemmung vorhanden. Jedoch fehlen zur Zeit noch genügend Befunde, die diese Vorgänge in einen größeren funktionellen Rahmen eingliedern könnten. Außer den gesicherten Funktionen wie Kontrastverschärfung und Bereichseinstellung sollten wohl bei der Informationsverarbeitung und der Datenreduktion noch kompliziertere Arbeitsweisen wie Subtraktion von zwei Signalgrößen, Vergleichsschaltungen (zwei gleiche Größen sollen auch nach Verdopplung als gleich groß erkannt werden) und Schaltungen zur Aufdeckung von Koinzidenzen gefunden werden (51,169).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Hemmung im Zentralnervensystem vor allem in zwei Arten erscheint: Einmal wirkt sie im Zusammenspiel mit der Erregung zur allgemeinen Informationsübertragung und Datenverarbeitung, zum anderen als Antagonist der unkontrollierten Erregung, um sie zu unterbinden oder auszugleichen.

C. Hemmung im Zentralnervensystem im Rahmen der Syndromgenese

Das klinisch wichtige Problem liegt in der Frage, wie ein Zuviel oder Zuwenig von Hemmung bestimmend für ein klinisches Erscheinungsbild sein kann. Bei einem Krankheitsgeschehen hat nach H.H.WIECK (258) der Kliniker drei grundlegende Unterscheidungen zu machen. Zwischen 1) dem kausalen Krankheitsprozeß, 2) dem klinischen Erscheinungsbild und 3) der Syndromgenese. Die ätiologische und formale Pathogenese erklärt das ursächliche Entstehen regelwidriger Funktionen der Hemmung, während die Syndromgenese das Entstehen des auftretenden Syndroms (klinisches Erscheinungsbild) aufzeigt.

H.H.WIECK (258) konstatiert, daß dem Kliniker die wichtige Stellung der Syndromgenese oft nicht in aller Deutlichkeit sichtbar wird. Ein Grund hierfür mag sein, daß die pathogenetischen Zusammenhänge aus der Arbeit in der Klinik und von der Pathologie her vertrauter sind. Gerade die modernen Zweige der funktionellen Grundlagenforschung wie Neurochemie und Neurophysiologie sind es, die für eine syndromgenetische Analyse von großer Bedeutung sind. Möglicherweise verhindert das Fehlen von augenfälligen Sensationen in diesen Gebieten ein breiteres Interesse. Umso mehr muß es als Aufgabe betrachtet werden, diese Lücke zu schließen und der Klinik syndromgenetische Erklärungen für klinische Erscheinungsbilder an die Hand zu geben. Hierdurch unterstützt mag es möglich sein, daß die Forschung zur Syndromgenese mehr Eingang in die Klinik findet.

Gerade bei den nicht kausal behandelbaren Leiden hängen die therapeutischen Möglichkeiten entscheidend von der Lösung syndromgenetischer Fragen ab. Sie ist in diesen Fällen ebenso wichtig wie die Klärung pathogenetischer Zusammenhänge (258).

Für syndromgenetische Analysen regelwidriger Hemmungsvorgänge im Zentralnervensystem ist es erforderlich, zuerst die physiologischen Hemmungsmechanismen und ihre Bedeutung für eine ungestörte Funktion der Tätigkeit im Zentralnervensystem zu untersuchen. Im zweiten Abschnitt dieser Ausführungen werden deshalb die bekannten Zusammenhänge dargestellt. Im dritten Abschnitt folgen die Ergebnisse eigener Grundlagenuntersuchungen zur Hemmung im Zentralnervensystem. Dabei wird die Problematik dieser Forschungsrichtung aufgezeigt, und neue Erkenntnisse^{werden} beigetragen. Im vierten Abschnitt wird am Beispiel der Epilepsie eine syndromgenetische Analyse auf dem Boden der Ergebnisse der vorherigen Abschnitte versucht.

II. GRUNDLAGEN DER HEMMUNG IM ZENTRALNERVENSYSTEM

A. Morphologie

Hemmung ist im Zentralnervensystem an bestimmte Strukturen gebunden. Deshalb ist es wichtig, diese etwas näher kennen zu lernen. Genau wie für die Übertragung der Erregung von Neuron zu Neuron ist auch für die Hemmung die Synapse (222) der Ort der Wirkung. Es sollte allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß der Begriff Hemmung auch für Vorgänge benutzt wird, bei denen eigentliche hemmende Strukturen fehlen (143). So kann es Hemmungsprozesse als sekundäre Vorgänge in derselben Struktur geben, die die Erregung einer Zelle hervorruft. Als Hauptvertreter wird die Wedensky-Hemmung angeführt. Es handelt sich dabei um einen komplizierten Vorgang, der einsetzt, wenn rhythmisch erregende Impulse eine Zelle erreichen (143). Von syndromgenetischer Seite her betrachtet, erscheint diese Art der Hemmung jedoch unerheblich. Deswegen soll an dieser Stelle auch nicht näher auf sie eingegangen werden.

Wie ist nun der Ort der Hemmungsentstehung, die Synapse, strukturell beschaffen? Die präsynaptische Faser endet mit einem erweiterten Abschnitt, dem synaptischen Endknöpfchen, an der Synapse. Das Endknöpfchen steht mit der subsynaptischen Membran, einem Teil des postsynaptischen Neurons, in engem Kontakt. An der Kontaktstelle befindet sich ein enger, bemerkenswert einförmiger Raum, der synaptische Spalt (etwa $200 \text{ \AA}$ breit). Ähnlich wie vor einem Ranvierschen Schnürring am markscheidenumhüllten Nerven endet die Markscheide an der präsynaptischen Faser, 1μ vor dem synaptischen Knopf. Die Faser ist an dieser Stelle meist sehr dünn (Durchmesser bis zu $0,1 \mu$) (94). Im präsynaptischen

Anzahl von synaptischen Vesikeln mit einem Durchmesser von 300 bis 600 Å. Allgemein wird angenommen, daß diese runden Objekte nicht angeschnittene Tubuli, sondern sphärische Gebilde sind (178). Sie sollen vorgebildete Portionen von Transmittersubstanz enthalten (212).

Betrachtet man bei zentralen Synapsen die Ultrastruktur der Gegend, die von R.COITEAUX 1961 (39) die "aktive Zone" genannt wurde, so findet man zwei Typen mit unterschiedlicher Form der aktiven Verdichtungen. In Abbildung 4 sind diese beiden Typen illustriert. E.G.GRAY (95,96) und L.H.HAMLYN (99) geben folgende Kriterien zur Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 an:

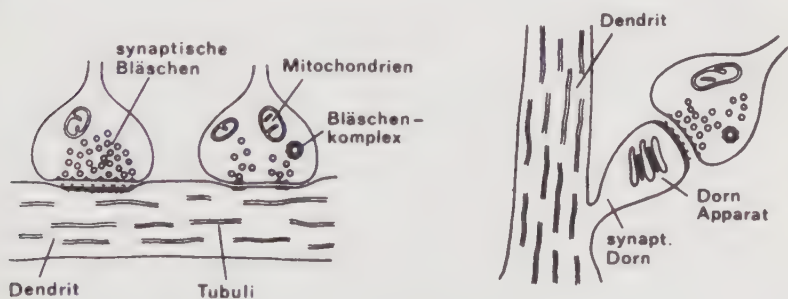


Abb.4. Schema der Morphologie synaptischer Strukturen. Auf den Dendriten sitzen Endknöpfchen mit Bläschen und Mitochondrien. A: Typ 1 und Typ 2 Synapsen nach E.G.GRAY (94), B: Typ 1 Synapse auf einem synaptischen Dorn am Dendriten einer Pyramidenzelle. (aus: J.C.ECCLES, 1964 (62)).

Bei Typ 1 findet man einen weiteren synaptischen Spalt (300 Å) als bei Typ 2 (200 Å), die postsynaptische Membran ist bei Typ 1 dicker und dichter. Bei diesem Typ sind auch die Verdichtungen in der präsynaptischen Membran fast über den ganzen synaptischen Anteil ausgedehnt. Im synaptischen Spalt befindet sich bei Typ 1 - im Gegensatz zu Typ 2 - extrazelluläres Material, und zwar dichter an der postsynaptischen Membran.

Das Verteilungsmuster dieser beiden Typen steht in gewisser Beziehung zu den drei synaptischen Verbindungsarten, den axo-somatischen, den axo-dendritischen und den axo-axonalen Synapsen. Bei axo-somatischen Synapsen ist meist Typ 2, bei axo-dendritischen Verbindungen an den dendritischen Dornen ("spines") ist meist Typ 1 zu finden, während am Dendritenstamm meist beide Typen vorkommen (23,99,158,157). Axo-axonale Verbindungen, bei denen ein präsynaptisches Endknöpfchen als postsynaptische Membran ein weiteres präsynaptisches Endknöpfchen hat, existieren z.B. im Rückenmark als Ort der präsynaptischen Hemmung. An einer axo-axonalen Synapse, die dem Mechanismus nach erregend ist, liegt Typ 1 vor.

In bestimmten Gebieten besteht eine enge Beziehung zwischen Typ 1-Synapsen und erregender Übertragung und zwischen Typ 2-Synapsen und hemmender Übertragung. Hierfür können folgende Beispiele angeführt werden: Im Kleinhirn bilden Axone von Korbzellen an Purkinjezellen mit axo-somatischen Verbindungen Typ 2-Synapsen (179). Es handelt sich dabei um eine hemmende Übertragung (10). Im Hippocampus bilden Axone von Korbzellen an Pyramidenzellen axo-somatische Typ 2-Synapsen (157,206). Auch diese Synapsen sind hemmender Art (10). Ähnliche Befunde gibt es neuerdings auch für die rekurrente Hemmung an Pyramidenzellen des Neocortex. Axonkollateralen der Pyramidenzellen wirken erregend auf Zwischenzellen (144), die mit axo-somatischen Typ 2-Synapsen einen hemmenden Einfluß auf Pyramidenzellen ausüben (206,235). Auch im menschlichen Cortex wurden axo-somatische korbartige Synapsengeflechte am Soma von Pyramidenzellen gefunden. Diese Geflechte werden von Sternzellen der Schicht III und V versorgt (165). Mit den gebräuchlichen ^{ch}elektrophysiologischen Mitteln ist es allerdings sehr schwierig, derartige Hemmzellen nachzuweisen.

Nicht alle Synapsen fügen sich der Einteilung: Typ 1 gleich erregende Synapse; Typ 2 gleich hemmende Synapse. Im Kleinhirn enden Parallelfasern am Dendritenbaum von Purkinjezellen zwar mit erregenden Synapsen vom Typ 1, Kletterfasern enden jedoch am gleichen Dendritenbaum mit Typ 2 Synapsen (102), obgleich sie erregend wirken (70). Im Kleinhirn konnte weiter beobachtet werden, daß axo-dendritische Synapsen auch hemmend sein können. Hemmend wirkende Golgi- und oberflächliche Sternzellen (69,71,72) enden nämlich an Dendriten von Körnerzellen (Golgizellen) (100) und an Dendriten von Purkinjezellen (Sternzellen) (101). Im lateralen Nucleus vestibularis sind ebenfalls axo-dendritische, hemmend wirkende Synapsen zu finden (119). Die zugehörigen Axone kommen aus dem Vorderlappen des Kleinhirnwurms (251). Die funktionelle Bedeutung einer Synapse und ihr morphologischer Aufbau stehen also nicht überall in gleicher Beziehung zueinander. Jedoch ist das anfangs erwähnte Verhältnis vorwiegend anzutreffen.

In jüngster Zeit hat man vermutet (242), daß die Form der synaptischen Vesikel eine gewisse Unterscheidung zwischen hemmenden und erregenden synaptischen Vorgängen zuläßt. Man nimmt an (242), daß elliptoide Vesikel hemmenden und kugelige Vesikel erregend wirkenden Überträgerstoff enthalten. Diese Vermutung läßt jedoch eine endgültige Entscheidung noch nicht näher-rücken (250). Es ist auch nicht ganz einzusehen, warum bereits präsynaptisch über hemmende oder erregende Wirkung entschieden sein soll. Maßgeblich für das Entstehen einer Hemmung ist der jeweilige Rezeptor in der subsynaptischen Membran (63), mit dem der Überträgerstoff eine Hemmung bewirkt. Es ist zudem zu bedenken, ob in der subsynaptischen Membran ausgelöste Prozesse auch wirklich auf Ionenkonzentrationen im Inneren der Zelle

treffen, die es zulassen, daß eine Hemmung entsteht. Daß bei unterschiedlichen Ionenkonzentrationen in 2 Zellen ein gleichartiger Prozeß an der subsynaptischen Membran in einer Zelle Hemmung und in der anderen Zelle Erregung auslösen kann, ist sehr schön bei Mollusken nachgewiesen worden (siehe bei 63).

B. Neurophysiologie

Die meisten Daten über Hemmung im Zentralnervensystem wurden am Rückenmark erhalten (62). Dies mag zwei Gründe haben: einerseits sind die methodisch experimentellen Schwierigkeiten am Rückenmark etwas geringer als im Gehirn, andererseits liegen im Rückenmark relativ überschaubare Neuronenverknüpfungen mit definierten Eingängen und Ausgängen vor.

Informationsübermittlung und Datenverarbeitung geschehen im Zentralnervensystem mit Hilfe elektrochemischer Prozesse an bestimmten erregbaren Strukturen, den Synapsen. Unter Erregung soll ein vorübergehender Zustand einer Nervenzelle oder eines Teils dieser Zelle verstanden werden, der als Antwort auf einen von außerhalb auf die Zelle treffenden Reiz hin erfolgt. Aktive Hemmung ist ebenso, allerdings nur für einen Teil der Zelle, die Synapse, zu verstehen. In der Gesamtzelle drückt sich Hemmung nur negativ durch Verhinderung von Erregung aus.

1. Membranpotential und Aktionspotential

Um den Mechanismus der Hemmung an der Synapse zu verstehen, ist es erforderlich, kurz auf die elektrochemischen Grundlagen der Membranphysiologie einzugehen. Die etwa 75 Å dicke Zellmembran bildet die Grenze zwischen elektrischen Ladungen. Es besteht im Zellinneren eine negative Spannung von 40 bis 100 mV gegenüber außen. Die Membran ist auch die Grenze zwischen stark

verschiedenen Ionenkonzentrationen. Welche Ionen-Prozesse herrschen im unerregten Zustand der Zelle an der Membran? In Abbildung 5 sind diese Verhältnisse dargestellt. Das Wesentliche hier-

Extrazell.Flüssigk.	Intrazell.Flüssigk.		$E_{ion} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Ion]_a}{[Ion]_i} \text{ (mV)}$
Ion in $\mu M/cm^3$	Ion in $\mu M/cm^3$	$\frac{[Ion]_a}{[Ion]_i}$	
Kationen	Kationen		
Na ⁺ 145	Na ⁺ 12	12.1	+ 66
K ⁺ 4	K ⁺ 155	1/39	- 97
H ⁺ 3,8 X 10 ⁻⁵	H ⁺ 13 X 10 ⁻⁵	1/3.4	- 32
pH 7.43	pH 6.9		
andere 5			
Anionen	Anionen		
Cl ⁻ 120	Cl ⁻ 4*	30	- 90
HCO ₃ ⁻ 27	HCO ₃ ⁻ 8	3.4	- 32
andere 7	A ⁻ 155		
Potential 0	- 90 mV	1/30*	- 90

* aus dem Membranpotential mit der Nernstischen Gleichung für ein monovalentes Anion berechnet

** R = allgemeine Gaskonstante (8,3 Wattsec. X Grad -1)
T = absolute Temperatur (273° Celsiusgrade)
F = FARADAYsche Zahl (96500 Amp X sec.)
a = außen
i = innen

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left[\frac{P_K [K]_a + P_{Na} [Na]_a + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_a} \right]$$

(gilt nur für passive Fluxe)

E_m = Membranpotential

P_{ion} = Membranpermeabilität für Ion

Abb. 5. Ungefähre Ionen-Konzentrationen und Potentiale des Säugetiermuskels im "steady state" innerhalb der Zelle und außerhalb in der interstitiellen Flüssigkeit. Darunter: Nernstsche Gleichung. (nach: J.W.WOODBURY, 1966 (260)).

bei ist, daß Na⁺ und Cl⁻ Konzentrationen im extrazellulären Raum höher sind als innen, und daß umgekehrt die K⁺ Konzentration innen viel höher ist als außen. Diese Konzentrationen werden

durch einen aktiven Mechanismus, die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe (1,78,98, 240) aufrechterhalten. Die Zellmembran ist für die jeweiligen Ionenarten verschieden durchlässig (1,77,260), sie ist daher semipermeabel. Die höchste Durchlässigkeit besteht für K^+ und Cl^- ; Na^+ passiert weniger gut und die in der Zelle vorhandenen A^- sind völlig unfähig, durch die Membran zu treten. In Abbildung 6 sind diese Beziehungen schematisch dargestellt. Entsprech-

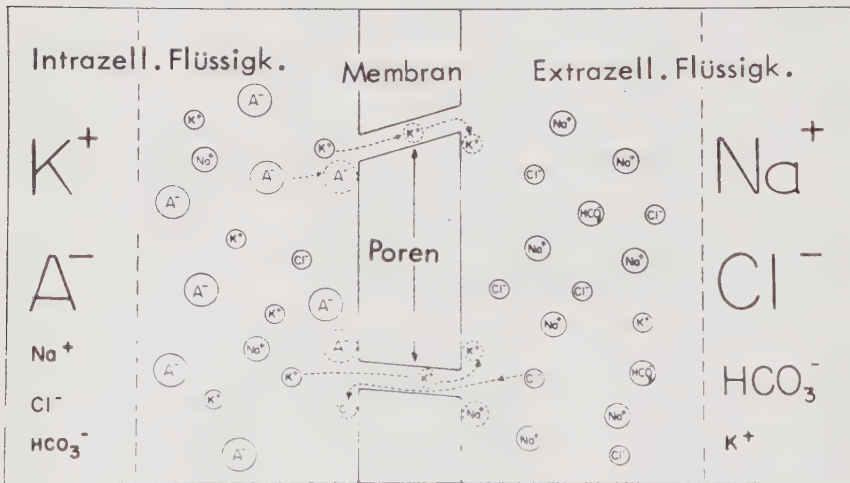


Abb.6. Entstehen einer transmembranösen elektrischen Spannung durch Ionen-Konzentrations-Gradienten. Schematische Darstellung mit einer Membran zwischen intrazellulärer und extrazellulärer Flüssigkeit. Die Membran ist mit einigen, aber nicht allen, Eigenschaften einer wirklichen Zellmembran abgebildet. Die hypothetische Membran hat Poren durch die K^+ und Cl^- leicht, Na^+ schwer und A^- überhaupt nicht treten können. Die Größe der Symbole am rechten und linken äußeren Rand stellt die relative Konzentration der beteiligten Ionen dar. Unterbrochene Linien und Kreise zeigen die Wege, die K^+ , A^- , Na^+ und Cl^- nehmen, während K^+ und Cl^- durch die Poren treten. Weitere Erläuterungen im Text. (nach: J.W.WOODBURY, 1966 (260))

end den Konzentrationsgradienten versuchen die Ionen vom Ort der höheren zum Ort der niederen Konzentration zu diffundieren. Dies Bestreben ist umso größer, je größer die Permeabilität der Membran für die jeweilige Ionenart ist. Für K^+ ist sie wesentlich größer als für Na^+ . Cl^- kann ähnlich wie K^+ leicht durch die Membran treten. K^+ kann nicht von einer entsprechenden Menge A^- begleitet werden, da A^- die Membran nicht zu passieren vermag. So erreicht K^+ ohne A^- und ohne entsprechenden Austausch durch Na^+ die Außenseite der Membran. Die Folge ist eine positive Gesamtladung außen und eine negative Gesamtladung innen (105). Für Cl^- sind die Verhältnisse ähnlich. Cl^- wird von den schwer passierenden Kationen (vor allem Na^+) getrennt, so daß auch bei dieser Trennung außen eine positive Gesamtladung und innen eine negative Gesamtladung entsteht.

Ist der Gesamtfluß einer Ionenart durch die Membran in beiden Richtungen gleich groß, so ist der elektrochemische Gradient gleich Null, und man spricht bei dem vorliegenden elektrischen Potential vom Gleichgewichtspotential dieser Ionenart. In Abbildung 5 sind diese Potentiale mit Hilfe der Nernstschen Gleichung für die wichtigsten Ionenarten ausgerechnet. Berücksichtigt man alle Ionenarten gleichzeitig und die entsprechenden Permeabilitäten, ergibt sich aus der Nernstschen Gleichung das Membranpotential. Es ist in Abbildung 5 unten rechts in der Tabelle aufgetragen.

Das Charakteristische an Nervenzellen ist, daß es sich hier um erregbare Strukturen handelt. Die Polarisation der Membran kann nach einem geeigneten Reiz explosionsartig für eine kurze Zeit aufgehoben werden und sogar umgepolt erscheinen. Man spricht vom Aktionspotential. Die Umpolung, ("overshoot") die erst durch direkte intrazelluläre Messung erfaßt werden

konnte (105), war der Grund, daß die im Jahre 1902 von J.BERNSTEIN (22) aufgestellte Membrantheorie modifiziert werden mußte. Der Autor nahm nämlich an, daß die Membran im Ruhezustand nur für Kalium durchlässig sei, und führte das Aktionspotential auf einen plötzlichen Anstieg der Membranpermeabilität für alle anderen Ionen zurück. Hierdurch wurde zwar ein Abfall des Membranpotentials auf Null erklärlich, nicht aber ein "overshoot". Durch die klassischen Untersuchungen von A.L.HODGKIN und A.F. HUXLEY am Riesenaxon des Tintenfisches (107,108,109) wurde folgendes klar: an erregbaren Membranen steigt mit einer schnellen Depolarisation die Membranpermeabilität für Na^+ an. Dieser Vorgang bedeutet, daß das Membranpotential näher zum Gleichgewichtspotential für Na^+ gedrängt wird. Hierdurch erhöht sich die Permeabilität für Na^+ weiter, so daß ein sich selbst erhaltender "Natrium-Mechanismus" in Gang gesetzt wird. Dabei erhöht sich die Na^+ -Permeabilität auf das 500-fache. Die Höhe des Aktionspotentials und damit die Na^+ -Permeabilitätserhöhung ist direkt abhängig vom Ausgangswert des Membranpotentials. Dies ist im Zusammenhang mit der präsynaptischen Hemmung sehr wichtig. Die Repolarisation erfolgt durch eine schnelle Rückbildung der hohen Na^+ -Permeabilität und zusätzlich durch eine langsame K^+ -Permeabilitätserhöhung. Die Na^+ - K^+ -Pumpe stellt die ursprünglichen Konzentrationen wieder her. Eine weitere Eigenschaft der Nervenzelle ist es, daß sie die Depolarisation als Welle mehr oder weniger schnell über den Zellkörper und im Axon fortleiten kann. Im Rahmen dieser Abhandlung würde es zu weit führen, hierauf näher einzugehen. In Abbildung 10 A ist ein Aktionspotential abgebildet.

Der beschriebene "Natrium-Mechanismus" setzt allerdings erst ein, nachdem das Membranpotential einen gewissen Wert unterschritten hat. Ist diese Schwelle erreicht, läuft das weitere Geschehen vom auslösenden Vorgang unkontrolliert und unabhängig von ihm ab. Die Auslösung kann entweder durch einen elektrischen ~~Reiz~~ Reiz oder durch das sogenannte erregende postsynaptische Potential (EPSP) erfolgen. Das EPSP tritt in der subsynaptischen Membran an erregenden Synapsen nach einem Impuls im präsynaptischen Axon auf. Das EPSP ist vom hemmenden oder inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP) zu unterscheiden. Grundsätzlich ist beim Übertragungsmechanismus die chemische von der elektrischen Übertragung abzugrenzen. Die elektrische Übertragung ist bei Wirbeltieren bisher nicht gefunden worden, so daß sie hier nicht näher besprochen werden soll.

Die chemische Übertragung ist folgendermaßen zu beschreiben: Im axonalen Endknöpfchen wird durch die präsynaptische Membran nach einem ankommenden Impuls aus den Vesikeln ein chemischer Übertragungstoff in den synaptischen Spalt abgegeben (113). Der Stoff diffundiert sehr schnell zu angenommenen Rezeptormolekülen (32,211), mit deren Hilfe die Membraneigenschaften sich so verändern, daß ein postsynaptisches Potential entsteht. Die Reaktion zwischen Transmitterstoff und Rezeptoren ist nicht reversibel (132). Der Transmitterstoff muß durch ein Ferment abgebaut werden (243). Das PSP unterliegt im Gegensatz zum Aktionspotential nicht dem "Alles-oder-Nichts-Gesetz". Es entwickelt sich nicht explosionsartig. Es ist abgestuft, lokal auf die subsynaptische Membran beschränkt und hängt offenbar direkt von der ausgeschütteten Menge Übertragungstoff ab (62, 132).

2. Erregende postsynaptische Vorgänge

Das EPSP besteht aus einer Depolarisationswelle. Diese kann die Membrantladungsschwelle erreichen und so eine fortgeleitete Erregung für die gesamte Zelle auslösen. Es soll wie das IPSP etwas näher besprochen werden. Auf Grund vieler Befunde (62,260) wird für die EPSP-Entstehung folgender Mechanismus angenommen: ähnlich wie es J.BERNSTEIN (22) früher für das Aktionspotential vermutete, verliert die subsynaptische Membran durch die Verbindung von Überträgerstoff und Rezeptor plötzlich ihre Fähigkeit der selektiven Permeabilität und wird für alle Ionen gleichmäßig durchlässig. Die Selektivität wird allerdings nicht völlig aufgehoben. Dies äußert sich darin, daß das Gleichgewichtspotential für diesen Prozeß durchaus nicht bei Null Volt liegt, sondern zwischen Werten von einigen mV positiv bis zu 20 mV negativ bei verschiedenen Strukturen und Spezies schwanken kann. Anionen sollen weniger beteiligt sein, am meisten K^+ , Na^+ und Cl^- (62). In Abbildung 7 A ist dargestellt und erläutert, wie man das Gleichgewichtspotential für ein EPSP findet. Durch die Öffnung der Membranporen fließt ein Strom, entsprechend ist der Membranwiderstand verringert (62).

Der zeitliche Aufbau und der Abbau des EPSP ist vor allem von der Membrankapazität abhängig (49), da das Fließen des Stromes nur eine kurze Zeit in Anspruch nimmt (siehe Abbildung 7 A). An den verschiedenen Strukturen und Spezies gibt es Aufbauzeiten von 1 bis 20 msec und Abfallzeiten von 1 bis 120 msec. Die Neurone der Säugetiere zählen allerdings zu den schnellsten (75,86). So wird das EPSP beim Motoneuron des Säugetiers in 1,2 msec aufgebaut, und die Zeitkonstante (Membran-Zeitkonstante: t_m $t_m = R_m \cdot C_m$; R_m : Membranwiderstand, C_m : Membrankapazität) des Abfalls beträgt 4,9 msec. Das heißt: in 4,9 msec ist das Poten-

tial auf 37 % des Spitzenwertes abgefallen.

Postsynaptische Potentiale können in ihrer wahren Form nur beiderseits der Membran, also mit einer Mikroelektrode im Soma der Zelle, gemessen werden. Ein wesentlicher Teil des Ursprungs postsynaptischer Potentiale liegt jedoch nicht am Soma, sondern am Dendritenbaum. Es konnten am Dendritenbaum von Pyramidenzellen des Affen im motorischen Cortex Werte von 60 000 Synapsen und am optischen Cortex 5 600 Synapsen pro Zelle festgestellt werden (40). Die gebräuchlichen Elektroden sind jedoch für Dendriten meist zu dick, so daß man fast ausschließlich auf Registrierungen aus dem Soma angewiesen ist. Weit vom Soma entfernt liegende Synapsen erzeugen PSP, die wegen der Kabeleigenschaften der Dendriten und deswegen auftretender Verluste nur noch verzerrt im Soma meßbar sind (203,204). Die Verluste sind mit Hilfe der Längskonstanten (Strecke auf der ein Potential auf 37 % des ursprünglichen Wertes am Entstehungsort abgefallen ist) näher bestimmbar. So ist einzusehen, daß zur Erzeugung eines ausreichend großen EPSP im Soma gleichzeitig viele Synapsen tätig werden müssen, so daß eine räumliche und/oder zeitliche Summierung auftreten kann. Je weiter außerhalb am Dendritenbaum die tätigen Synapsen sitzen, desto flacher wird das im Soma meßbare Potential (203,204). Die Summation mehrerer nahe beieinander entstehender, synchron auftretender EPSP geht annähernd linear vor sich, wie Abbildung 8 B zeigt. Man spricht bei diesen synchron auftretenden EPSP etwas irreführend von monosynaptischen EPSP. Gemeint ist dabei, daß auf der Übertragungsstrecke maximal eine Synapse liegt, wenngleich eine mehr oder weniger starke Parallelschaltung vorliegt. Treffen nun zeitlich nacheinander EPSP-Salven über verschiedene Nervenfasern ein, und trifft das zweite EPSP auf ein noch vorhandenes erstes EPSP usw., dann

spricht man bei dem Resultat der Summierung von zeitlicher Bahnung oder auch von einem polysynaptischen EPSP. Abbildung 9 A zeigt typische polysynaptische EPSP. Meist entstehen EPSP jedoch nicht nur zeitlich, sondern auch räumlich am Dendritenbaum versetzt, so daß recht unterschiedliche Zeitverläufe im Soma gemessen werden können. Abbildung 8 D zeigt Berechnungen von Summierungen, die gut mit Meßergebnissen übereinstimmen.

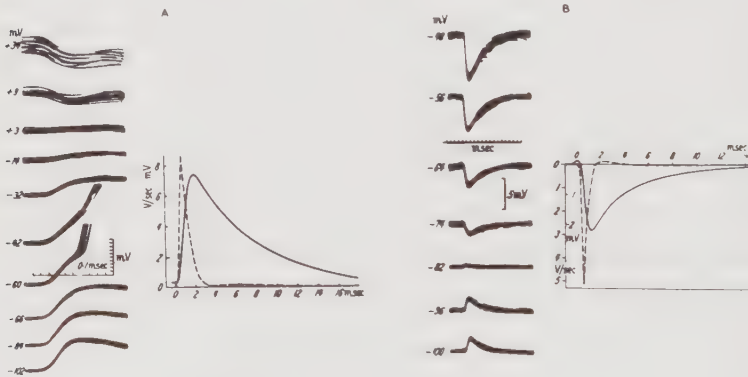


Abb. 7. Postsynaptische Potentiale mit schematischer Darstellung der aus den gemessenen Spannungen und der Zeitkonstanten berechneten Membranströme. A: Photographische Summierung (20 Einzelkurven) von erregenden postsynaptischen Potentialen (EPSP) in einem Motoneuron des Musculus biceps-semitendineus der Katze bei verschiedenen Membranpotentialwerten (Werte links daneben). Das Membranpotential wurde, vom Ausgangswert von -66 mV ausgehend, durch Gleichstrom-Injektionen über den zweiten Kanal der benutzten Doppelmikroelektrode künstlich verändert. Das Gleichgewichts- oder Umkehrpotential für diese EPSP liegt bei etwa -3 mV. (nach: J.S.COOMBS, J.C.ECCLES und P.FATT, 1955 (38)). Rechts daneben: Gemittelte Kurve eines EPSP (ausgezogene Linie), intrazellulär am Motoneuron im Lumbalbereich des Rückenmarks der Katze registriert. Der Zeitverlauf des postsynaptischen Stromes, der dieses Potential hervorruft, ist mit Hilfe der Membranzeitkonstanten ermittelt und ebenfalls aufgetragen worden (gestrichelte Linie). (nach: D.R.CURTIS und J.C.ECCLES, 1959 (49)).

B: Photographische Summierung (40 Einzelkurven) von inhibitorisch postsynaptischen Potentialen (IPSP) in einem Motoneuron vom gleichen Muskel wie unter A, mit Hilfe einer Doppelmikroelektrode registriert. Das Membranpotential wurde wie unter A künstlich verändert (Werte links daneben). Das Ausgangspotential betrug -74 mV. Das Gleichgewichts- oder Umkehrpotential für diese IPSP liegt bei etwa -80 mV. (nach: J.S.COOMBS, J.C.ECCLES und P.FATT, 1955 (37). Rechts daneben: Gemittelte Kurve eines IPSP (ausgezogene Linie). Der dies Potential verursachende Strom (gestrichelte Linie) wurde wie unter A ermittelt. (nach: D.R. CURTIS und J.C.ECCLES, 1959 (49).

Auf Grund vieler, auch eigener Befunde (62,67,120,216,241, 254,259) muß man annehmen, daß das Membranpotential von Neuronen im Zentralnervensystem in seiner absoluten Höhe von einem stetigen Konkurrieren von EPSP und IPSP abhängt. Die einzelnen PSP sind jedoch oft nicht mehr zu erkennen; sie sind durch Überlappung verwischt. Im Zusammenhang wird an Hand eigener Befunde später noch darauf eingegangen werden. Von diesem Mechanismus unabhängig (216), gibt es auch an Synapsen eine spontane Freisetzung von Transmitterstoff, d.h., ohne einen Impuls zur Freisetzung. Man spricht dann von Miniatur-PSP, die deutlich nachweisbar sind (61,133). Abbildung 8 A zeigt solche Miniatur-EPSP.

Die Auslösung eines Aktionspotentials geschieht bei bestimmten Zellgruppen in zwei Stufen. Der Grund hierfür ist, daß der axonale Teil des Somas und ein Teil des unmyelinisierten Abschnittes des Axons eine niedrigere Schwelle haben als der Rest der Zelle mit dem Dendritenbaum. So werden die am Dendritenbaum entstehenden PSP elektrotonisch zu diesem Bereich mit der niedrigeren Schwelle, dem sogenannten Initial-Segment (IS), geleitet (siehe Abbildung 10 B). Dort entsteht ein Aktionspotential geringer Amplitude (siehe Abbildung 10 A). Dieses - und nicht das EPSP - ist erst in der Lage, die Entladungsschwelle des

Soma-Dendritenbereichs (SD) zu erreichen. C.A.TERZUOLO und T. ARAKI, 1961 (239) und T.ARAKI und C.A.TERZUOLO, 1962 (12) haben diesen Mechanismus aufgeklärt. Die Aufteilung in IS- und SD-Aktionspotential wurde bisher an Motoneuronen (36) und an Pyramidenzellen im Neocortex (152,184) und im Hippocampus (131) nachgewiesen (siehe Abbildung 10 A). Bei Motoneuronen findet

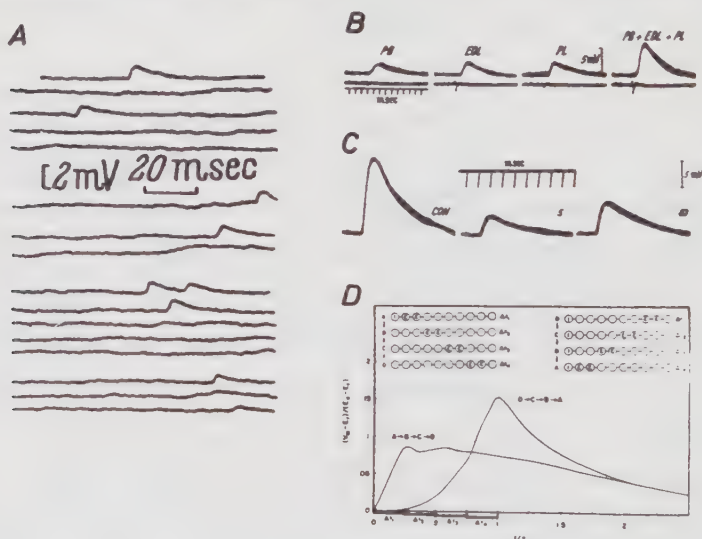


Abb.8. Registrierungen und schematische Darstellung von EPSP. A: Miniatur-EPSP, registriert in einem Motoneuron eines isolierten Frosch-Rückenmarks, bei dem die Reflextätigkeit durch hohe Magnesium-Konzentrationen verhindert wurde. Die Miniatur-EPSP sind Ausdruck spontaner Überträgerstoff-Freisetzung. (nach: B.KATZ und R.MILEDI, 1963 (133)).

B: Summierung monosynaptischer EPSP im Motoneuron des Musculus peroneus longus der Katze, intrazellulär registriert. Es wurde mit maximalen Ia-afferenten Salven gereizt aus dem Musculus peroneus brevis (PB), dem Musculus extensor digitorum longus (EDL) und dem Musculus peroneus longus (PL) und aus allen drei Muskeln zugleich. (nach: J.C.ECCLES, 1964 (62)).

C: Depression eines monosynaptischen EPSP durch präsynaptische Hemmung. Das Kontroll-EPSP (con) in einem Motoneuron des Musculus plantaris der Katze wird durch 22 konditionierende tetanische

Salven nach 5 msec und nach 83 msec stark verkleinert. Die Salven kamen über I-Afferenzen der Nerven zu den Kniebeugern und zum hinteren Musculus biceps-semitendineus.

(nach: J.C.ECCLES, R.M.ECCLES und F.MAGNI, 1961 (65)).

D: Berechnungen polysynaptischer EPSP und schematische Darstellung ihres zeitlichen Verlaufs. Effekt zweier räumlich-zeitlicher EPSP-Summierungen auf die Membrandepolarisation im Soma der Zelle. Oberhalb der Kurven ist der räumlich-zeitliche Ablauf erregender synaptischer Vorgänge zweier Pulse dargestellt. Die Soma-Dendriten-Oberfläche ist in 10 gleiche Abschnitte unterteilt. Links bei (1) liegt das Soma, rechts bei (10) die Peripherie der Dendriten. Die Kurve A-B-C-D (Erregungsablauf links) bedeutet einen Erregungsablauf, der im Soma beginnt und die dendritische Peripherie zuletzt erreicht. Die Kurve D-C-B-A (Erregungsablauf rechts) bedeutet einen Erregungsablauf, der in der dendritischen Peripherie beginnt und das Soma zuletzt erreicht. Die Zeiteichung bedient sich einer Hilfsgröße. Für Säugetier-Motoneurone kann für die Einheit 4- 5 msec einsetzen.

(nach: W.RALL, 1964 (203)).

man normalerweise, daß 0,05 msec nach Auftreten des IS-Aktionspotentials eine fortgeleitete Erregung über das Axon läuft, so daß für das Auftreten des Axon-Aktionspotentials das SD-Aktionspotential unnötig erscheint (36).

3. Hemmende postsynaptische Vorgänge

Das IPSP besteht aus einer Hyperpolarisationswelle, wobei eine starke Leitfähigkeitserhöhung auftritt. Das Membranpotential nimmt zu; es entfernt sich von der Entladungsschwelle, vorhandene EPSP werden wegen der Leitfähigkeitserhöhung in ihrer Amplitude vermindert oder völlig kurzgeschlossen. Auf diese Weise kommt durch Verminderung oder Unterdrückung von erregenden Einflüssen eine hemmende Wirkung zustande. Auch das IPSP ist ein lokales und abgestuftes Potential (62). Beim IPSP wird folgender Entstehungsmechanismus angenommen: durch die gemeinsame

Aktion von Überträgerstoff und Rezeptor in der subsynaptischen Membran wird kurzzeitig die Permeabilität der subsynaptischen Membran für K^+ und/oder Cl^- stark erhöht (37,62,121). Die angenommenen Poren werden bis zu einer bestimmten Ionengröße (Ion mit Hydratationshülle) geöffnet, und zwar etwa bis zur Größe des K^+ (37,62,121). K^+ und Cl^- sind in so hoher Konzen-

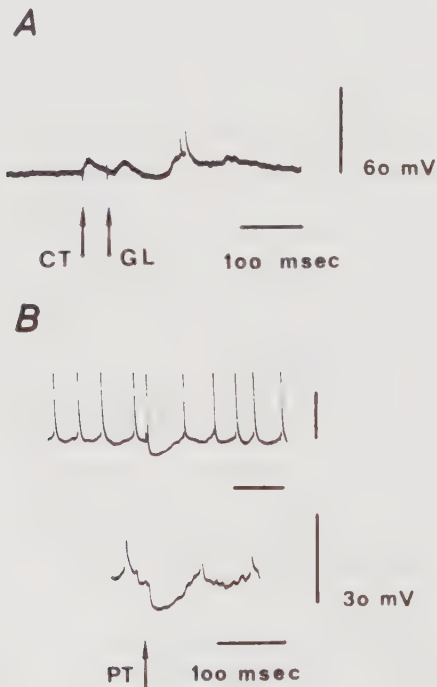


Abb.9. Intrazelluläre Registrierung postsynaptischer Potentiale aus Pyramidenzellen der Schicht V im sensomotorischen Cortex der Katze. A: Durch künstlich erhöhte Membranspannung verdeutlicht dargestellte EPSP. Nach einem depressorisch wirkenden, epicorticalen Reiz in der Nähe der Ableitestelle (CT) sind repetitiv auftretende, monosynaptische EPSP einem IPSP überlagert. Dieses IPSP ist durch Erhöhen der Membranspannung aufgehoben und zum Teil zu einer Depolarisationswelle geworden. Der potentiatorisch wirkende Reiz im Corpus geniculatum laterale (GL) hat ein

reines polysynaptisches EPSP zur Folge. Danach tritt ein spätes polysynaptisches EPSP auf. Es erreicht die Entladungsschwelle, und 2 Aktionspotentiale sind die Folge. B: Intrazelluläre Registrierung ohne künstliche Beeinflussung des Membranpotentials. Antwort auf einen depressorisch wirkenden Reiz, rückläufig (antidrom) über die Pyramidenzellfaser im Pyramidaltrakt gegeben. Die Folge ist ein durch repetitives, synchrones Entladen von Hemmzellen bewirktes, zeitlich summiertes Gesamt-IPSP. In der oberen Kurve ist vor Beginn des IPSP deutlich eine antidrom ausgelöste Entladung sichtbar. Die untere Kurve zeigt das IPSP mit höherer Amplitude und größerem Zeitmaßstab. Das IPSP ist über Axon-Kollateralen der Pyramidenzellen ausgelöst worden. (aus: J.B.VIETH, 1970 (244)).

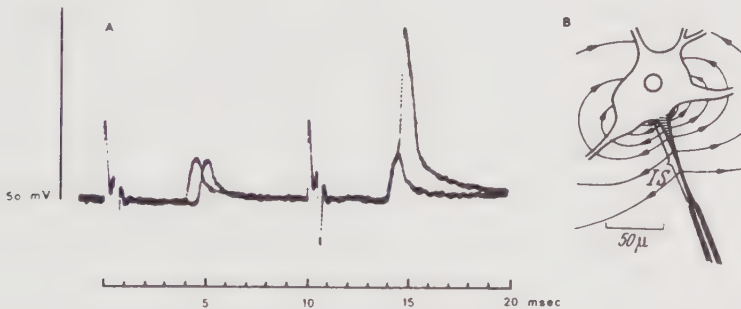


Abb.10. Initial-Segment-(IS)-Aktionspotential und soma-dendritisches-(SD)-Aktionspotential einer Pyramidaltraktzelle des sensorimotorischen Cortex der Katze. A: Antidrome Reizung einer langsam leitenden Pyramidaltraktfaser bei einer Reizfolgefrequenz von 100/sec und einer Reizdauer von 0,5 msec. Es sind zwei aufeinander folgende Reizserien mit jeweils zwei Reizen abgebildet. Einmal wirkt beim ersten Reiz der Beginn des Reizrechteckimpulses, beim zweiten Mal das Ende des Impulses auslösend für ein IS- oder A-Aktionspotential. Beide Entladungen haben eine zu geringe Amplitude, um die Entladungsschwelle für ein SD- oder B-Aktionspotential zu erreichen. Beim zweiten Reiz wirkt in beiden Fällen nur der Beginn des Reizimpulses erregend, einmal mit einem IS-Aktionspotential und das andere Mal zusätzlich mit einem vollen SD-Aktionspotential als Folge. Deutlich ist oberhalb des

IS-Aktionspotentials die Schwelle für das SD-Aktionspotential an einem Knick zu erkennen (unveröffentlichtes Original).

B: Schema des Pyramidenzellsomas mit beginnendem Axon. Es ist das Initial-Segment der Zelle mit dem unmyelinisierten kurzen Abschnitt des Axons hervorgehoben. Dies ist der Entstehungsort des IS-Aktionspotentials. Die eingezeichneten Stromlinien sind vorhanden, wenn eine synaptisch bewirkte Depolarisation der soma-dendritischen Membran (SD) sich zum Initial-Segment hin ausbreitet. (nach: J.C.ECCLES, 1964 (62)).

tration vorhanden, daß nur ihre Beteiligung ins Gewicht fällt (62). K^+ strömt entsprechend dem Konzentrationsgradienten in stärkerem Maße durch die Membran zur Außenseite, so daß die positive Ladung außen vergrößert wird; dabei wird die negative Ladung innen erhöht. Für Cl^- gelten ähnliche Beziehungen mit umgekehrter Polung. Da Cl^- vermehrt durch die Membran nach innen strömt, wird die negative Ladung innen erhöht. Auch für den IPSP Mechanismus läßt sich ein Gleichgewichtspotential finden. In Abbildung 7 B ist dargestellt und erläutert wie man dieses Potential ermittelt. Durch die Öffnung der angenommenen Poren und das verstärkte Fließen von Ionen ist wie beim EPSP ein Stromfluß feststellbar, ebenso eine Membranwiderstandserniedrigung (=Leitfähigkeitserhöhung). Dieser Vorgang, vor allem die Leitfähigkeitserhöhung, erscheint beim IPSP in viel stärkerem Maße als beim EPSP. (62). Abbildung 7 B zeigt, daß ebenso wie beim EPSP der Strom nur sehr kurze Zeit fließt, und daß das gemessene IPSP im zeitlichen Aufbau und Abbau von den kapazitiven Eigenschaften der Membran abhängt. Die IPSP Zeitkonstante ähnelt noch mehr als die des EPSP fast der Zeitkonstanten der Membran (49). Die starke Membranwiderstandserniedrigung während des für 1 msec fließenden Stromes ist allein schon genügend Anlaß, gleichzeitig auftretende EPSP "kurzzuschließen", ohne daß überhaupt

eine Hyperpolarisation aufzutreten braucht (62). Im allgemeinen muß vom Membranpotential abhängig eine verschieden starke Kombination beider Mechanismen angenommen werden.

Ähnlich wie für EPSP gilt auch bei IPSP der Unterschied hinsichtlich monosynaptischer und polysynaptischer Entstehung. Monosynaptische IPSP sind immer deutlich daran zu erkennen, daß ihre Zeitkonstante der Membranzeitkonstante entspricht (siehe Abbildung 7 B). Polysynaptische IPSP setzen sich ähnlich wie polysynaptische EPSP aus zeitlich summierten einzelnen IPSP verschiedener Quellen zusammen. Hiervon zu unterscheiden sind zeitlich summierte IPSP, die auf Grund synchroner repetitiver Entladungen der gleichen Quellen entstehen. In den Abbildungen 24, 25 und 26 sind zeitlich summierte IPSP abgebildet, die auf Grund repetitiver, synchroner Entladungen mehrerer auf eine Pyramidenzelle konvergierender Hemmzellen entstanden sind. Beide Arten des längeren IPSP überdauern ein monosynaptisches IPSP. Als Ursache für noch längere IPSP könnte man eine verlängerte Transmitterwirkung annehmen (62), wenn man nicht wie beim EPSP eine räumlich-zeitliche Summierung postuliert (203, 204). Diese Art der Summierung ist jedoch für IPSP noch nicht gefunden worden. Auch sind hemmende Synapsen meist auf einen engen Bezirk beschränkt, so daß eine räumliche Summierung kaum entstehen kann.

Auch beim IPSP muß man annehmen (62, 67, 120, 216, 241, 254), daß es in Art einer Hintergrundhemmung entscheidend an der Einstellung der absoluten Höhe des Membranpotentials beteiligt ist. Wie beim EPSP sind die einzelnen IPSP nicht deutlich abgrenzbar. Kürzlich wurden auch inhibitorische Miniaturpotentiale am Streck-Rezeptor-Neuron des Krebses beschrieben (122).

Unter gewöhnlichen Bedingungen kann man annehmen, daß der Überträgerstoff einer Nervenzelle an allen Endknöpfchen dieselbe Wirkung hat. Man muß allerdings sicher sein, daß der Rezeptor in der subsynaptischen Membran überall derselbe ist. Die Wirkung des Transmitterstoffs könnte auch durch den Rezeptor geprägt werden. Weiter ist es wichtig, darauf zu achten, wie die Ionenkonzentrationen in den zu beeinflussenden Zellen sind. Werden durch einen Transmitterstoff beispielsweise Cl^- und K^+ vermehrt durch die Membran gelassen, kommt es nur zu einer Hemmung, wenn das Gleichgewichtspotential für die beiden Ionenarten auch wirklich höher liegt als das jeweilige Membranpotential. Hierfür gibt es in der Tat ein Beispiel. Bei einer Molluskenart, *Aplysia californica*, existieren Zellen, die an ihren Nervenendigungen Acetylcholin (ACH) freisetzen. Dieser Stoff wirkt bei einer Zellgruppe (H-Zellen) hemmend und bei einer anderen Zellgruppe (D-Zellen) erregend (129,238). ACH bewirkt an beiden Zellgruppen jedoch eine Erhöhung der Cl^- -Permeabilität. Es wurde nun tatsächlich gefunden, daß in H-Zellen eine niedrige Chlorkonzentration mit einem Gleichgewichtspotential E_{Cl^-} von -64 mV und in D-Zellen eine hohe Chlorkonzentration mit einem Gleichgewichtspotential E_{Cl^-} von -35 mV vorliegt (135). Auf diese Weise entsteht in H-Zellen eine Hyperpolarisation und in D-Zellen eine Depolarisation als Folge der ACH-Wirkung. Es handelt sich dabei jedoch um kein allgemeines Prinzip. Es soll nur deutlich werden, daß eine Synapse als hemmend durch alle beteiligten Faktoren determiniert wird.

4. Erregende und hemmende Vorgänge durch Änderung von Membraneigenschaften

In letzter Zeit mehren sich Befunde, die vermuten lassen, daß es außer den bekannten Arten von synaptischer Erregung und Hemmung auch andere Mechanismen gibt, die durch Änderung von Membraneigenschaften und/oder Ionenkonzentrationen in der Zelle erregende (depolarisierende) oder hemmende (hyperpolarisierende) Vorgänge bewirken.

Vor allem haben sich hierfür Anhaltspunkte im Rahmen der Epilepsieforschung ergeben. So können unter Strychnin IPSP-Gleichgewichtspotentiale soweit gegen Null Volt verschoben werden, daß die sonst hemmend wirkenden Impulse eine Erregung hervorrufen konnten (190,191,192,215,231). Es sei an die Verhältnisse bei den erwähnten D-Zellen von *Aplysia californica* erinnert. Auch können direkt erregende Potentiale, wie die Vorgänge bei epileptischen Herden, mit synaptischen Ereignissen allein nicht erklärt werden (228).

Ebenso scheinen die Vorgänge der starken Hyperpolarisation bei der Unterbrechung und Beendigung eines generalisierten Anfalls (228) nur mit Änderungen der Membraneigenschaften erklärbar zu sein, da evozierte IPSP umgekehrt werden (17). Hierbei vermutet man auf Grund von Untersuchungen am Blutegel und *Aplysia californica* (173,174,175,185) eine andere Art chemischer Hemmung, eine elektrogene Na^+ -Pumpe, die mehr Na^+ aus der Zelle hinaus- als sie K^+ hereinschafft. Hierdurch werden positive Ladungen vermehrt außerhalb der Membran angehäuft (185,228).

5. Präsynaptische Hemmung

Hierbei handelt es sich um einen Typ der chemischen Hemmung, der im Zentralnervensystem weit weniger häufig gefunden wurde als die postsynaptische Hemmung. Diese Art der Inhibition ist hauptsächlich auf Synapsen primär afferenter Fasern beschränkt. Auf Grund von Befunden von H.S.GASSER und H.T.GRAHAM, 1933 (93) an den Hinterwurzeln des Rückenmarks vermuteten K.FRANK und M.G.F.FUORTES, 1957 (81) diesen Typ der Hemmung. Die Autoren stellten fest, daß aus Muskeln zum Rückenmark strömende Salven eine Hemmung durch Verminderung der Amplitude des monosynaptischen EPSP am Motoneuron hervorriefen, ohne irgend etwas anderes am postsynaptischen Membranpotential zu zeigen. In Abbildung 8 C ist dieser Effekt dargestellt. Anatomisch waren bis zu diesem Zeitpunkt axo-axonale Synapsen unbekannt. Erst die neurophysiologischen Befunde bewirkten, daß auf elektronenoptischem Gebiet mit Erfolg danach gesucht wurde (96,234). Mit Hilfe schwieriger Untersuchungstechniken fand man, daß der Grund der Amplitudenminderung der EPSP eine an der präsynaptischen axo-axonalen Synapse eintretende Depolarisation ist (73,74). Nicht völlig geklärt ist es, wie durch die Depolarisation in der präsynaptischen Faser eine Reduktion des postsynaptischen EPSP zustande kommt. Jedoch liegen an der neuro-muskulären Verbindung Untersuchungen vor, die zeigen, daß die Freisetzung von Transmitterstoff eine enge Beziehung zur Größe des Aktionspotentials hat (155). Durch diese Depolarisation wird postsynaptisch die Höhe des Aktionspotentials vermindert. Dies mag der Grund für die Verminderung des postsynaptischen EPSP sein. Am Rückenmark ist auch noch weiter ungeklärt, welche Zellgruppen für die präsynaptische Depolarisation verantwortlich zu machen sind.

Diese Art der Hemmung spielt im Rückenmark bei primär afferenten Fasern eine wirkungsvolle Rolle. Die Hemmung tritt bereits ein, bevor überhaupt eine Erregung stattfinden könnte. Diese Art der Hemmung bewirkt im Rückenmark sowohl Bereichseinstellungen als auch Kontrastverschärfungen durch laterale Hemmung (218). Bisher ist die präsynaptische Hemmung fast ausschließlich im Zusammenhang mit primär afferenten Fasern gefunden worden und zwar nicht nur im Rückenmark, sondern auch in den Relaykernen dieser Fasern, in denen der Hautafferenzen (68) und in denen für spino-cerebelläre Bahnen (74). Weiter fand man die präsynaptische Hemmung in den synaptischen Relaykernen der Hinterstränge, in denen des Nucleus gracilis und cuneatus (9, 253). Auch absteigende Impulse, vom Neocortex und Hirnstamm kommend, sollen mit präsynaptischer Hemmung auf I-Hautafferenzen im Rückenmark und im Nucleus cuneatus wirken (siehe bei 62). Bisher ist nur eine Ausnahme bekannt geworden, bei der präsynaptische Hemmung auf sekundär afferente Fasern aus dem Nucleus cuneatus im Relaykern, Thalamus, wirkt. (5).

III. NEUROPHYSIOLOGISCHE, EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR HEMMUNG IN DER HIRNRINDE

A. Einleitung

Die Hirnrinde erscheint im Laufe der Entwicklungsgeschichte recht spät. Bei höheren Tieren nimmt sie im Vergleich zu älteren Gehirnteilen immer mehr an Masse zu. Hierfür ist die Fältelung der Hirnoberfläche entscheidend verantwortlich. Es ist unbestritten, daß die Hirnrinde mit ihrem großen Volumen und ihren mannigfaltigen Verschaltungsmöglichkeiten der einzelnen Neurone untereinander das Organ des Menschen ist, welches ihm seine spezifische geistige Leistungsfähigkeit verschafft und ihn dadurch in die Lage versetzt, seine Umwelt mit geistigen Mitteln zu erfassen und zu formen.

Einige morphologische Daten mögen die besondere Stellung der Hirnrinde belegen. Die Zahl der Nervenzellen in der Hirnrinde des Menschen wird auf 10^7 in 1 ccm geschätzt (optischer Cortex). Die Synapsendichte wird mit 10^{11} in 1 ccm angegeben (40). Die Synapsendichte pro Neuron wird für den optischen Cortex des Affen mit 5 600 und für den motorischen Cortex des Affen mit 60 000 angegeben (40). Etwa 90 % aller synaptischen Prozesse im Cortex werden durch corticale Zellen bewirkt (88). Bei der Katze ziehen etwa 25 000 Fasern zur Hirnrinde (afferent) und 75 000 Fasern verlassen den Cortex (efferent) (224). Würde in so einem System, das eine derartig intensive innere Verschaltung aufweist, keine Ordnung durch planvolle Hemmung (und Bahnung) vorhanden sein, so würde diese Riesenmenge an funktionellen Elementen die eigentliche Aufgabe nicht erfüllen und völlig unbrauchbar und nutzlos und eventuell schädlich für den Organismus sein. Ein typisches Beispiel so einer Störung ist die Epilepsie.

Im Cortex sind zwei Zellgruppen anzutreffen, die Pyramidenzellen und die Sternzellen. Die Zellen der Hirnrinde sind in Schichten angeordnet (siehe Abbildung 11). Die Pyramidenzelle ist folgendermaßen aufgebaut: ihre Efferenz stellt das Axon dar. Ihm gegenüber sitzt am Zellkörper (Soma) der apikale Dendrit, der sich baumartig zur Rindenoberfläche hin verzweigt und dabei horizontale und quere Äste abgibt. Die basalen Dendriten setzen direkt am Zellkörper an. Wie schon erwähnt, ist der Dendritenbaum der Kontaktort für vorwiegend erregende Synapsen, während die hemmenden Synapsen vorwiegend am Soma sitzen. Die Sternzellen besitzen unregelmäßigere Dendriten, die keine so einheitliche Anordnung haben wie die der Pyramidenzellen (siehe Abbildung 11). Während die Axone der Pyramidenzellen den Cortex verlassen können, bleiben die Axone der Sternzellen meist innerhalb der Hirnrinde (224). Sie sollen meist nicht länger als 1 - 2 mm sein (235,236). Eine Gruppe dieser Zellen bildet ähnlich wie die Korbzellen im Kleinhirn und im Hippocampus ein korbartiges Geflecht vieler Synapsen am Soma von Pyramidenzellen (34,62,165, 235,236). Man schreibt ihnen deswegen in Analogie zum Hippocampus und zum Kleinhirn hemmende Wirkung zu (34,165,235,236). Diese Annahme wird dadurch unterstützt, daß diese Synapsen vom Typ 2 nach E.G.GRAY (95,97,235,236) beschaffen sind. Typ 2 findet man vorwiegend an hemmenden Synapsen (10,157,179,206).

Es besteht kein Zweifel darüber, daß die extrazelluläre Mikroableitung der Aktionspotentiale einer Zelle über hemmende Vorgänge nur unvollständig Auskunft gibt. Die intrazelluläre Registrierung der Schwankungen des Membranpotentials hingegen kann direkt hemmende (inhibitorische) postsynaptische Potentiale (IPSP) meßbar machen. Dies gilt vor allem für monosynaptische IPSP. Sie

sind bei extrazellulärer Registrierung meist nicht feststellbar, da ihre Dauer oft kürzer als die Aktionspotential-Intervalle sind.

Die frühesten intrazellulären Ableitungen im Cortex wurden von D.ALBE-FESSARD und P.BUSER in den Jahren 1953 und 1955 (3,4), und von C.G.PHILLIPS im Jahre 1956 (182) ausgeführt. D.ALBE-FESSARD und P.BUSER fanden nach intracorticalen Reizen wesentlich längere Hyperpolarisationsphasen, als sie von Motoneuronen bekannt waren, so daß sie schon damals daran zweifelten, ob es sich um echte IPSP handele. Diese Bedenken waren durchaus berechtigt. In der Folgezeit hatte man aber doch allgemein stillschweigend angenommen, daß es sich bei der gesamten Dauer der Hemmphase (bis zu 300 msec) wohl doch um IPSP handele. Wegen dieser großen Dauer war diese Hemmphase der neuronalen Aktivität bereits deutlich in extrazellulären Ableitungen zu erkennen gewesen (227).

Am häufigsten wurden der optische und der motorische Cortex untersucht. Beide Gebiete besitzen relativ definierte Ein- und Ausgänge neuronaler Aktivität. Zum optischen Cortex hat man über die Sehbahn einen exakt festgelegten Eingang in der Hand. Zusätzlich ist man in der angenehmen Lage, den adäquaten Reiz (Reiz mit dem geringsten Energieaufwand für einen Reizerfolg), nämlich Licht am Auge zu verwenden. Am motorischen Cortex hat man über den Ausgang, die Efferenzen, die Pyramidaltraktfasern, ebenfalls einen definierten Zugang zum System. Im Pyramidaltrakt sind sowohl Ableitungen als auch Reizungen möglich. Die sogenannte antidrome (rückläufige) Reizung über das Axon einer Pyramidenzelle ermöglicht es ziemlich umgrenzt, in ein corticales System einzugreifen. Ähnlich wie am Motoneuron (62,64) bewirkt die antidrome Reizung nicht nur eine Erregung der zugehörigen

Pyramidenzelle, sondern über Axonkollateralen (22,144,147,237) im Cortex ^{auch} eine Beeinflussung anderer Zellen, hemmender (13,25, 62,64) und erregender (22,46,147,191,237). Auch für unsere Untersuchungen wurde der motorische Cortex ausgewählt.

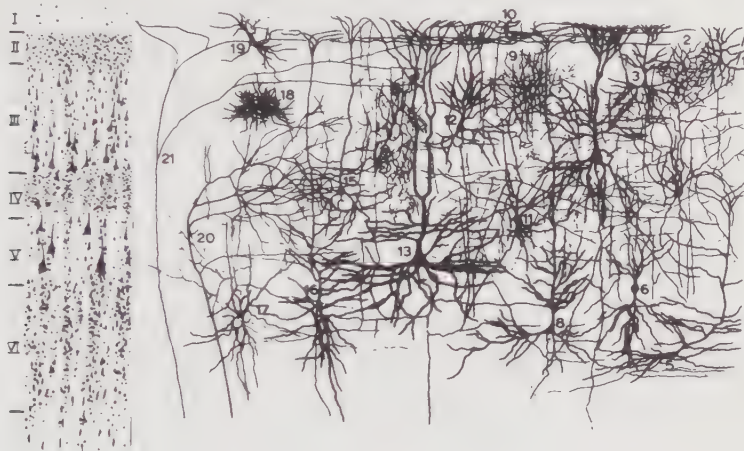


Abb.11. Schematische Darstellung der neuronalen Elemente der Hirnrinde. 1,3,5,7,8,12,13,15,16 sind efferente (pyramidale und fusiforme) Neurone mit einem langen Axon. 2,4,6,9,10,11,14,17, 18,19 sind mittelgroße Neurone (Sternzellen) mit einem kurzen Axon. 20,21, sind Projektions- und Assoziations-Afferenzen der Hirnrinde. Links sind die cytoarchitektonischen Schichten mit römischen Zahlen bezeichnet (aus: G.J.POLIAKOV, 1968 (187)).

Im motorischen Cortex kann eine Hemmung oder Depression der Aktionspotentialaktivität durch einen elektrischen Reiz in verschiedenen Strukturen ausgelöst werden. Die Möglichkeit, antidrom an irgendeiner Stelle des Pyramidaltraktes zu reizen, wurde bereits erwähnt (13,25,43,117,125,128,141,142,144,145,183,229, 230,233). Ipsilaterale und kontralaterale elektrische Reize im Cortex lösen ebenso eine lange Hemmphase aus (3,4,24,46,154,

182,213,216,217) wie Reize im Corpus callosum (14,15) und in dem zum motorischen Cortex projizierenden Thalamuskern, dem Nucleus ventralis lateralis thalami (24,28,43,46,139,148,159, 171,201,202,216,217). Auch elektrische Reize im Nucleus caudatus führen zu einer Depression der Aktivität corticaler Zellen (28,116,138,227). Intrazelluläre Ableitungen während dieser Hemmphase haben zweifelsfrei gezeigt, daß die Depression auf Grund einer Hyperpolarisation der Membran auftritt (3,4,14,15, 46,116,138,139,153,154,159,160,161,182,183,200,201,202,213,229, 230). Weiter wurde festgestellt, daß sich die Leitfähigkeit der Membran während eines Teils der Hemmphase erhöht (191,229). Im Zusammenhang mit der Hyperpolarisation muß für diesen Teil angenommen werden, daß es sich dabei um IPSP-Vorgänge handelt. Hierbei ist jedoch deutlich darauf zu achten, ob es sich um eine kurze oder eine lange Hemmphase handelt. Kurze Hemmphasen werden meist durch antidrome Reize (43) und oft durch Reizung im Thalamus (201) ausgelöst. Ihre Dauer beträgt etwa 50 bis 80 msec. Bei geringerer Reizintensität kann sie auch nach epicorticalem oder Reiz im Nucleus caudatus erhalten werden. Stärkere Reize im Cortex und im Nucleus caudatus bewirken eine lange Form der Depression. Die erwähnte Leitfähigkeitserhöhung und der Versuch das IPSP "umzukehren" sind bisher unzweideutig nur dem ersten Teil der langen Depression zuzuordnen.

Man ist sich allgemein einig, daß es sich bei der Hemmphase (kurz oder lang) nicht um eine reine Hemmung handelt. Vielmehr muß angenommen werden, daß der Depression erregende Anteile überlagert sind (43,46,191). Dies wurde besonders deutlich bei künstlich erhöhtem Membranpotential durch negativ injizierten Strom. Es wurden mehrere EPSP deutlich sichtbar (46,191,201). Wurde bei dieser Gelegenheit das Membranpotential über das

Gleichgewichtspotential für IPSP erhöht, so gelang eine "Umkehr" des IPSP überzeugend und unzweideutig nur im ersten Teil der langen Depression (17,46,201).

Auch bei der Erregbarkeitsprüfung während einer Hemmphase fand man ein uneinheitliches Verhalten (216). Diese Experimente wurden mit gepaarten Reizen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, daß während einer längeren, durch Reiz im Nucleus caudatus ausgelösten Hemmphase ein in der zweiten Strecke gegebener Reiz die Hemmphase verkürzen konnte. Es trat also eine Potentiation, eine Unterbrechung der Depression, ein. Dies wurde für die Kombination Nucleus-caudatus-Reiz mit Reiz im sensorischen Afferenzsystem (peripher, optisch, akustisch) auf fast allen Stufen der Afferenzen bis zum entsprechenden Thalamusrelaykern gefunden (28,116). Im Verhalten der Katze konnte übrigens ein vergleichbarer Effekt beobachtet werden (28).

Für die Frage nach dem Ursprung und dem Mechanismus der Hemmphase in corticalen Zellen, erschien die eben beschriebene Erregbarkeitsprüfung während der Depression ein geeignetes Mittel zu sein. Es wird dabei zwischen langer und kurzer Depressionsphase und bei der langen Form zwischen erstem und zweitem Teil unterschieden. Es wird gezeigt werden, daß Hemmungs- und Bahnungsvorgänge in Cortexzellen relativ unspezifische Ereignisse sind, und daß eine Hemmphase aus Hemmung und/oder Entbahnung (Disfacilitation) und eine Erregungsphase aus Bahnung und/oder Enthemmung (Disinhibition) bestehen kann. Wieder wird sichtbar, wie wichtig die Hemmung ist. Von den vier Vorgängen - Hemmung, Bahnung, Entbahnung und Enthemmung - sind drei dieser Ereignisse ^{mit} Hemmvorgängen verknüpft. Die Ausdrücke "Entbahnung" und "Enthemmung" sind zwar sprachlich nicht besonders einnehmend, sie sind aber wie die aus dem internationalen Schrifttum be-

kannten Bezeichnungen "Disfazilitation" und "Disinhibition", treffend und haben sich bei den mit diesen Mechanismen vertrauten Forschern im deutschen Sprachraum eingebürgert.

Für Hemmungsvorgänge sind besondere Elemente, sogenannte Hemmzellen, erforderlich, da aus den verschiedenen Endknöpfchen einer Zelle nur ein und derselbe Überträgerstoff ausgeschüttet werden kann (63), und im Zentralnervensystem der Wirbeltiere bisher kein Beispiel dafür bekannt geworden ist, daß eine Nervenzelle sowohl hemmende als auch erregende Effekte hervorruft (63). Die einzige bekannte Ausnahme gibt es, wie schon erwähnt, bei den Mollusken (63). Bei diesen Experimenten wurde deswegen systematisch nach Hemmzellen gesucht. Sie sind offenbar aus methodischen Gründen nur schwer zu finden.

Da EPSP und IPSP unterschiedliche Gleichgewichtspotentiale besitzen, wurde als weiterer wesentlicher Bestandteil in der Methodik der Untersuchungen die künstliche Veränderung des Membranpotentials mit Hilfe der Ableitelektrode eingesetzt. Dies ist technisch möglich, da man sich zur Entkopplung der Ableitung von der Strominjektion einer Wheatstoneschen Brücke bedienen kann. Für diesen Zweck wurden schon vor einigen Jahren Spezialschaltungen entworfen (11,79,80). Diese Technik der Potentialveränderung gestattet es, durch Annäherung und Überschreiten des EPSP- oder des IPSP-Gleichgewichtspotentials EPSP oder IPSP zu demaskieren und Gemische beider PSP zu differenzieren.

Es wird gezeigt werden, daß die lange Form der Depression nicht ausschließlich aus einem IPSP besteht, sondern daß nur der erste Teil ein zeitlich, repetitiv aus Einzel-IPSP summiertes IPSP enthält, während der zweite Teil vorwiegend durch den Mechanismus der Entbahnung zustande kommt, also durch eine Hemmung von erregendem Zustrom.

B. Methodik

1. Material

Die Experimente wurden an 78 erwachsenen Katzen (2,0 bis 3,5 kg schwer) beiderlei Geschlechts durchgeführt.

2. Präparation

Unter einer Äther-Inhalationsnarkose mit optischer und akustischer Überwachung des Elektrokardiogramms (EKG) und Konstanthalten der Körpertemperatur wurden eine Trachealkanüle zur künstlichen Beatmung, eine Kanüle in einer A. femoralis zur Entnahme arteriellen Blutes für Blutgasanalysen und eine Kanüle in einer V.femoralis zur Entnahme venösen Blutes für Blutgasanalysen und zur Injektion von Medikamenten installiert. Die Äthernarkose wurde über die liegende Trachealkanüle bei Spontanatmung fortgesetzt und die Katze zur weiteren Präparation in einem stereotaktischen Gerät des HORSLEY-CLARKE-Typs (111) (Nr. 1204 David Kopf, Tujunga, Calif.USA) befestigt. Druckpunkte an Ohrstiften, Orbita- und Wundrändern wurden während des gesamten Experiments in zwei-stündlichen Abständen mit "Novocain^R cum Suprarenin^R" infiltriert. Die Schädeldecke wurde freigelegt und das Periost abgeschabt. Die für das stereotaktische Einsetzen von Reizelektroden benötigten Löcher wurden auf der Schädeldecke angezeichnet und der Knochen mit Hilfe einer Zahn-Technikbohrmaschine (Kaltenbacher und Voigt, Leutkirch/A.) bis zur Dura mater trepaniert. Etwaige Knochenblutungen wurden mit Knochenwachs verschlossen. Zum Einsetzen der Ableitelektrode wurde einseitig die Stirnhöhle breit eröffnet und über dem sensomotorischen Cortex die dünne Knochendecke in einem Rechteck bis zur Dura mater entfernt. Hierzu wurde wie zum Eröffnen der Stirnhöhle die Bohrmaschine

benutzt. Das erhaltene rechteckige Knochenstück wurde bei geeigneter Größe und Form aufbewahrt und weiter zur Ableitung und Reizung (siehe hinten) verwendet.

Zur Verminderung von pulssynchronen Gehirnvolumenschwankungen wurde die Membrana atlanto-occipitalis freigelegt, diese und die Dura mater eröffnet und der Liquor cerebrospinalis abgelassen. Auf die Eröffnungsstelle wurde ein in Ringerlösung angefeuchteter Tupfer gelegt, um den stetigen Abfluß von Liquor zu gewährleisten und Auskühlung und Austrocknung zu vermindern. Zur Unterdrückung von pulssynchronen Schwankungen wurde das erwähnte Knochenstück mit einem genügend breiten Schlitz zur Aufnahme der Mikroelektrode verwendet. Zwei 0,2 mm starke Silberdrähte wurden im Abstand von 1,5 mm am Rande dieses Schlitzes mit Hilfe von Zahnzement ("NU WELD" von The L.D.Caulk Co., Milford, Delaware, USA) befestigt. Sie sollen zur bipolaren Ableitung des Oberflächen-Elektroenzephalogramms und zur bipolaren, elektrischen Reizung dienen. Die Dura mater wurde vor dem Einsetzen des Knochenstücks eröffnet und zurückgeschlagen. Es wurde während der Ableitung durch einen feinen Stab unter leichtem Druck über den Gyri sigmoidei anterior und posterior gehalten. Die eventuell freiliegende Cortexoberfläche außerhalb der Begrenzungen des Knochenstücks wurde mit Silikonpaste (von Dow Corning Co. Miland, Michigan, USA) abgedeckt. Der erwähnte Knochenschlitz war so breit, daß durch Oberflächenspannung bedingt genügend extrazelluläre Flüssigkeit auf der freiliegenden Cortexoberfläche vorhanden war. Zur Verhinderung von atemsynchronen Gehirnvolumenschwankungen wurde beiderseits der Thorax eröffnet und je ein mit einem Flansch versehenes Glasrohr eingesetzt. Die Katze besitzt zwar kein Mediastinum, es würde also theoretisch auch ein Rohr genügen. Es hat sich aber gezeigt, daß der Luft-

austausch durch nur eine Röhre bei künstlicher Überdruck-Beatmung nicht ausreichend ist.

Nach Eröffnung des Thorax wurde mit einer künstlichen Überdruck-Beatmung begonnen. Die Äthernarkose wurde nach Beendigung der Präparation eingestellt, die erwähnte Lokalanaesthesie erneuert und die Katze mit Flaxedil^R (Gallamin Triäthyljodid) (5,0 mg/kg in 45 Minuten) immobilisiert. Dies wurde getan, um jegliche Form von Narkose zu vermeiden. Man ^{hat} hierbei wie bei einer Narkose konstante Ableitebedingungen, da die Katze durch Ausschaltung der Ia- und Ib-Afferenzen (indirekt durch Übertragungshemmung an der motorischen Endplatte und dadurch Tonusverlust auch an den Muskelspindeln und Sehnenspindeln) in Schlaf fällt. Dies wurde durch Beobachtung der Pupillengröße und durch Ableiten des Elektrocorticogramms kontrolliert. Starke akustische, optische, taktile oder intracerebrale Reize führten zu einer Weckreaktion.

In bestimmten Abständen wurden arterielle und venöse Blutproben entnommen für die Kontrolle der Blutgaswerte (mit Astrup Micro Equipment von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Gegebenenfalls wurde das Hubvolumen oder die Frequenz der Atempumpe (Membranpumpe mit diskontinuierlicher Ventilsteuerung im Exspirationszweig, Pumpe nach Dr. Schuler von Braun-Melsungen) entsprechend geändert. O₂-Sättigung, arterieller O₂- und CO₂-Partialdruck waren gut zu beherrschen.

3. Reiztechnik

Es wurde in folgenden Teilen der linken Gehirnhälfte gereizt: epicortical (CT), Kopf des Nucleus caudatus (Cd), Corpus geniculatum laterale (GL) und im Pyramidaltrakt (PT). Folgende

Elektrodentypen wurden verwendet: CT = zwei 0,2 mm starke mit Teflon isolierte Silberdrähte; der unisolierte Querschnitt berührte die Cortexoberfläche. Cd = fünf 0,3 mm starke lackisolierte Drähte aus nichtrostendem Stahl mit einem seitlichen Abstand von 1mm. Die Spitze war auf einer Strecke von 0,3 mm unisoliert. GL = konzentrische Elektrode, bestehend aus einem 0,6 mm starken lackisolierten Rohr aus nicht rostendem Stahl mit einem 0,2 mm starken lackisolierten Draht aus nichtrostendem Stahl als Seele. Diese Seele ragte 0,5 mm über das Rohr hinaus. Beide Teile (Seele und Rohr) der Elektrode waren an der Spitze 0,3 mm lang unisoliert. PT = drei Drähte wie unter Cd. Nach dem topographischen Hirnatlas der Katze von F.REINOSO-SUÁREZ (208) wurden folgende Koordinaten für das stereotaktische Einsetzen der Tiefen-Reizelektroden benutzt: Cd = die fünf Drähte waren in einer frontalen Ebene angeordnet, die mediale Elektrode lag bei: Anterior (A): 15,0; Lateral (L): 3,0; Höhe (H): 15,0. Die weiteren Drähte befanden sich je 1 mm weiter lateral, so daß die laterale Elektrode bei L: 7,0 lag. Diese Elektrodenart wird "Kamm" genannt und wurde zuerst von F.E.HORVATH und Mitarbeitern (112) benutzt. GL = A: 7,5; L: 10,0; H: 14,0; PT = die Drähte sind wie beim Cd-Kamm in einer frontalen Ebene angeordnet. Mediale Elektrode = A: 5,0; L: 3,5; H: 4,0. Die laterale Elektrode lag somit bei L: 5,5. Diese Koordinatenlage entspricht der Gegend der Hirnschenkel direkt ventral von der Substantia nigra.

Die Elektrodenlagen wurden folgendermaßen geprüft: Cd = eine Kontrolle war wegen der Ausdehnung des Kerngebietes nicht erforderlich. GL = Die Höhe der Elektrode wurde mit Hilfe des "evoked potentials" im contralateralen optischen Cortex geprüft. Da in jedem GL Schichten ipsilateraler und kontralateraler Pro-

ktion abwechseln (45), konnte über orthodrome und antidrome Axiome kontralateral abgeleitet werden. Hierzu wurde über dem opischen Cortex rechts das Schädeldach in einer Ausdehnung von 2 cm trepaniert und mit einer Silberballelektrode ohne Verletzung ~~ung~~ der Dura mater, also epidural das Elektrocorticogramm abgeleitet. Dies geschah mit derselben Verstärkereinheit wie für die intrazellulären Ableitungen. Es wurde nur eine entsprechend höhere Verstärkung verwendet. Die GL-Elektrode lag richtig, wenn das Amplituden-Maximum eines nach 0,5 msec eintreffenden "evoked potentials" erreicht war. Die Silberballelektrode wurde ebenfalls zur Kontrolle des corticalen Schlaf-EEG benutzt.

PT = Die Höhe wurde während einer intrazellulären Ableitung endgültig eingestellt. Es wurde jeweils die Lage ermittelt, bei der die größte Amplitude eines IPSP auftrat. Als weiteres Kriterium diente die Auslösung eines antidromen Aktionspotentials. Die Elektrodenlagen wurden in Stichproben histologisch kontrolliert. Hierzu wurde nach dem Experiment (Tötung der Katze durch 5 ccm Pentobarbital schnell intravenös injiziert) der Kopf der Katze über beide Aa. carotis communis zuerst mit Ringerlösung und dann mit Formalin 10 %ig perfundiert. Danach wurde das Gehirn vorsichtig aus der Kalotte entnommen. Nach ausreichender Fixierung und Einbettung in Paraffin wurden von dem Gebiet der Elektrodenlagen Serienschritte von 50 μ Stärke angefertigt. Diese wurden abwechselnd mit einer Nisslfärbung (Methylblau) und einer Markscheidenfärbung (Spielmann) angefärbt.

Die Reizapparatur bestand aus einem Gerät der Firma GRASS (Typ S 8), das zwei getrennte, einzeln regelbare Ausgänge und zwei Isolationseinheiten besaß. Es wurden Rechteckimpulse von 0,5 msec Dauer bei einer Amplitude von 1 bis 15 Volt und einer Reizfolgefrequenz zwischen 0,5 bis 1/sec benutzt.

2. Ableitetechnik

Für intrazelluläre Ableitungen und Reizungen wurden selbsthergestellte Mikroglaskapillaren mit einem Spitzendurchmesser unter $0,5 \mu$ benutzt (siehe Abbildung 12). Das Pyrexglas wurde von der Firma Plowden & Thompson Ltd., Stourbridge, Worcs., England, bezogen. Es handelt sich um Glasröhren mit einem Außendurchmesser zwischen 1,7 und 2 mm und einem Innendurchmesser zwischen 1,0 und 1,25 mm. Sie wurden mit einem senkrecht ziehenden Elektrodenziehgerät der Firma Narishige, Tokyo, Japan,



Abb. 12. Mikroglaselektroden. Elektronenoptische Aufnahmen einer handgezogenen (links) und einer maschinengezogenen (rechts) Glaselektrode. (nach: K.FRANK und M.C.BECKER, 1964 (79)).

durch Erhitzen mit einer Drahtwendel, Einwirken der Schwerkraft im Flüssigkeitszustand und mit einer genau geschalteten und an der Stärke justierten zusätzlichen Zugkraft gezogen. Es wurde

das obere und das untere Ende der getrennten Glaskapillare benutzt. Die Elektroden wurden im Unterdruck in 60° heißem Methanol gefüllt. Das Methanol wurde per diffusionem gegen Aqua dest. ausgetauscht, und gegen den Elektrolyten wurde das Wasser gewechselt. Als Elektrolyt wurde eine Kaliumcitrat-Lösung 2 M benutzt. Das Anion mußte groß genug sein, um nicht die Poren der Membran von innen nach außen passiv passieren zu können, sonst würde ein entsprechendes Konzentrationspotential auftreten können (62). Die mit dem Elektrolyt gefüllten Elektroden wurden vor Gebrauch mit einem lichtoptischen Mikroskop mit einem Okular für Wasserimmersion (63/0,90) betrachtet. Die Spitze selbst durfte hierbei nicht deutlich sichtbar werden. Weiter wurde darauf geachtet, ob Luftblasen oder Bakterien das Lumen verlegten. Der Gleichstromwiderstand wurde mit einem hochohmigen Meßgerät (URI von Rohde & Schwarz, München) in Ringerlösung bestimmt. Es wurden nur Elektroden mit einem Widerstand zwischen 40 und 70 M Ohm benutzt. Die Verbindung zum Verstärker geschah über eine Kaliumchloridbrücke, in die eine Ag/AgCl-Elektrode eintauchte. Diese war mit dem Eingang des Verstärkers verbunden. Diese Kombination garantiert über die Zeit unpolarisierbare Grenzflächen und somit nur ganz gering störende Polarisierungsspannungen (siehe bei G.J.JANZ und D.J.G.IVES, 1968 (123)). Als indifferente Elektrode wurde eine Ag/AgCl-Referenzelektrode verwendet (123). Der 0,6 mm starke chlorierte Silberdraht wurde an der rechten Ohrmuschel der Katze subkutan auf mindestens einer Strecke von 1 cm angebracht. Da im Gewebe extrazellulär genügend Cl^- vorhanden ist, handelt es sich hierbei um eine unpolarisierbare Elektrode (123). Die rechte Ohrmuschel stellte sich für unsere Experimente als potentialarmer Bezugspunkt dar. Es traten im Potentialbereich der Ableitungen keinerlei störende Spannungen auf.

Vor Beginn der Ableitung wurde nach Unterbrechung der Äthernarkose und der Manipulationen am Cortex mindestens 90 Minuten gewartet. Die Elektroden wurden nach Berühren des Cortex mit einem hydraulischen Mikrotrieb der Firma David Kopf, Tujunga, Calif. USA Nr. 1207 B mit Vorschubanzeige im Mikronbereich im Cortex vorwärts-bewegt.

Die Vorverstärkung geschah mit einem selbstgebauten Gleichstromverstärker, der als Differenzenverstärker ausgelegt war und hauptsächlich aus zwei Operationsverstärkern der Firma Philbrick (Typ P 25 AU) bestand. Diese Verstärker haben einen Eingangswiderstand von 10^{12} Ohm, so daß die Eingangsimpedanz 4 Zehnerpotenzen über dem gewöhnlichen Widerstand im Meßzweig liegt. Dieser Widerstand setzt sich aus etwa 50 M Ohm des Elektrodenwiderstandes und weiteren 50 M Ohm der Zelle zusammen (191). Der Verstärker war stromneutralisiert und durch eine veränderbare positive, kapazitive Rückkopplung am Eingang frequenzkompensiert (18,19,79).

Bei einem großen Teil der Experimente wurde mit Hilfe einer Wheatstoneschen Brücke über dieselbe Elektrode abgeleitet und ein Strom im nA-Bereich injiziert, um die Membranspannung künstlich zu erhöhen (hyperpolarisieren) oder zu erniedrigen (depolarisieren) (11,79,80). Die bei der Strominjektion stromabhängig auftretenden Störungen beim Erreichen des "Grenzwertes der Linearität" (219,220) durch das Wechselstromverhalten der Elektroden wurden dadurch vermieden, daß genügend lange vor dem extrazellulären elektrischen Reiz (etwa 1 sec) der intrazelluläre Reiz eingeschaltet wurde. Für die Zeitdauer von 1 sec blieb der intrazellulär injizierte Strom eingeschaltet (siehe auch Schema der Versuchsanordnung, Abbildung 13).

Die Höhe des injizierten Stromes wurde durch die Spannung am Ausgang des Reizgenerators bestimmt. Unter der Voraussetzung, daß bei einem Brückenwiderstand von 500 M Ohm Widerstandsänderungen am Präparat und/oder an der Elektrode 10 % dieses Wertes nicht überschreiten, kann man im Rahmen der Messung von fast konstanten Widerstandswerten sprechen. Somit ist der Strom aus abgelesener Spannung und einem Widerstand von etwa 600 M Ohm nach dem Ohmschen Gesetz zu berechnen (siehe Abbildung 12).

Die beiden Signale (intrazelluläre Spannungsmessung und Höhe der Strominjektion) wurden auf dem Schirm eines 2-Strahl-Oszillographen (Tektronix Typ 565) und gleichzeitig auf Magnetband (Ampex FR 1300) simultan mit dem Triggersignal aufgezeichnet.

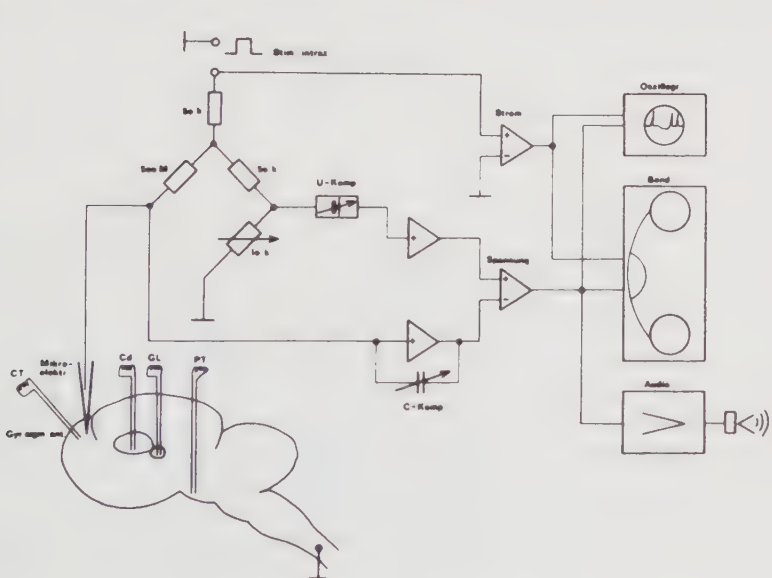


Abb.13. Schematische Gesamtdarstellung der Versuchsanordnung. Außer der Mikroelektrode im Gyrus sigmoideus anterior sind vier Reizelektrodensätze abgebildet: epicortical (CT), Nucleus caudatus (Cd), Corp.gen.lat.(GL), Pyramidaltrakt (PT). Ein Widerstandsweig der Wheatstoneschen Brücke besteht aus dem Mikro-

elektrodenwiderstand und dem Zellmembranwiderstand. Die Brücke enthält weitere zwei Festwiderstände (500 M Ohm und 50 k Ohm) und einen veränderbaren Widerstand (10 k Ohm). Dieser letzte Widerstand wird zum Abgleich der Brücke benötigt. Die Einspeisung des zur künstlichen Membranpotentialverschiebung benötigten Stromes und der Anschluß des hochohmigen Vorverstärkers sind an zwei entgegengesetzten Ecken der Brücke vorgenommen. Der Mikroelektrodenverstärker ist als Differenzenverstärker geschaltet. Einer der beiden hochohmigen Eingänge ist über eine Spannungskompensationsschaltung auf die indifferente Stelle der Ableitungsschaltung gelegt. Der andere Eingang liegt direkt an der Mikroelektrode. Hier ist es nötig, zur Verbesserung der Wiedergabe von Aktionspotentialen durch eine kapazitive, positive Rückkopplung die am Eingang abfließenden Ströme zu kompensieren (siehe hierzu J.B.VIETH, 1970 (244)). Über Zwischenverstärker gelangen Spannungs- und Stromsignale auf dem Schirm eines Oszillographen zur Darstellung und werden gleichzeitig mit einem Magnetbandgerät aufgezeichnet. Es handelt sich dabei um ^{eine} frequenzmodulierte Gleichstromaufzeichnung. Der Spannungskanal steht zur Hörkontrolle der Aktionspotentiale außerdem mit einem Audioverstärker in Verbindung.

Das sehr kurze (25 μ sec) Triggersignal des Reizgenerators wurde zur Magnetbandaufzeichnung umgeformt (4 msec, 1 Volt). Der intrazelluläre Kanal wurde gleichzeitig über einen Audioverstärker auf einen Lautsprecher geschaltet, sodaß die Aktionspotentiale akustisch kontrolliert werden konnten (siehe Abbildung 13). Nach den Experimenten geschah die Registrierung auf Film durch Sichtbarmachen der Aufzeichnungen auf dem 2-Strahl-Oszillographen mit einer Kamera der Firma GRASS (Typ C 4) wahlweise entweder in Einzelbildschaltung oder bei fortlaufendem Film und ausgeschalteter Horizontalablenkung der Oszillographenröhre.

Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses postsynaptischer Potentiale wurde ein "Computer of Average Transients"

benutzt (CAT 400 von Mnemotron, Technical Measurment Co.). Das Verfahren kam im sogenannten "off line" Betrieb zur Anwendung (wie die Registrierung auf Film), also nach dem Experiment unter Benutzung der Magnetbandaufzeichnung. Der Mittelwertbildner wurde vom aufgezeichneten Triggerimpuls angesteuert. Er hatte 400 Adressen zur Verfügung. Die Analysenzeit betrug 125 msec (erster Teil des postsynaptischen Potentials). 125 msec waren also in 400 Abschnitte gleicher Dauer zerlegt. Für jeden dieser Abschnitte gilt, daß sich das Signal-Rausch-Verhältnis mit der Quadratwurzel aus der Anzahl der einzelnen Vorgänge verbessert, vorausgesetzt, daß zwischen Triggerimpuls und dem zu verbessernden Signal ein festes zeitliches Verhältnis besteht (52).

Für die verschiedenen Fragestellungen wurden insgesamt 147 Zellen ausgewertet. Davon genügten 55 Zellen den Kriterien von C.G. PHILLIPS, 1956 (182): Membranpotential von mindestens -40 mV mit stabilem Verlauf und ausreichender Konstanz der Entladungsschwelle. Anstiegssteilheit des voll ausgebildeten Aktionspotentials unter 0,8 msec, Abwesenheit von Pulsationsartefakten und mittlere spontane Entladungsrate unter 50/sec. Die Hemmzellen bilden beim letzten Punkt eine Ausnahme. Bei Experimenten zur Prüfung der Verkürzung einer Depression wurden auch Zellen untersucht, bei denen die Ableitung als "quasi intrazellulär" gelten konnte (168). Bei diesen Ableitungen war das registrierte Gleichstrompotential teilweise nur 25 bis 35 mV, und die Aktionspotentiale hatten nur eine Amplitude von 10 bis 15 mV. Es waren jedoch postsynaptische Potentiale, vor allem IPSP gut zu erkennen. Da es sich bei dieser Serie von Experimenten nur darum handelte, die Dauer der Hyperpolarisationsphase zu

bestimmen, konnten auch diese Zellen für die Auswertung herangezogen werden. Für intrazelluläre Strominjektionen konnten natürlich Zellen mit "quasi intrazellulärem" Ableitertyp nicht benutzt werden.

Auf der Suche nach inhibitorisch wirksamen Zellen konnte nur in 2 Fällen möglicherweise eine intrazelluläre Registrierung erreicht werden. Bei allen Experimenten wurde nach diesem Zelltyp systematisch gesucht, indem beim Vordringen der Elektrode ein inhibitorisch wirksamer Einzelreiz wiederholend gegeben wurde.

Alle Ableitungen wurden fast ausschließlich im medialen Bereich des vorderen Gyrus sigmoideus vorgenommen. Durch die im Pyramidaltrakt liegenden Reizelektroden war es möglich zu prüfen, ob in der abgeleiteten Zelle ein antidrom ausgelöstes Aktionspotential zu erhalten war. Als Kriterien hierfür gelten: Anstiegsbeginn des Aktionspotentials ohne vorheriges EPSP, kurze Repolarisationsphase und Folgen einer hohen Reizfrequenz von über 100/sec (siehe Abbildung 16)(62). Die Zellen mit antidromem Aktionspotential konnten auf diese Weise eindeutig als Pyramidaltraktzellen ausgewiesen werden. Bei den restlichen Zellen der Schicht V mußte es sich nicht notwendigerweise um Nicht-Pyramidaltraktzellen handeln; denn es konnte oft genug beobachtet werden, daß bei Pyramidaltraktzellen durchaus auch einmal das antidrome Aktionspotential bei einer zu hohen oder einer zu niedrigen Reizintensität nicht mehr erscheinen konnte. So war es denkbar, daß versehentlich die entsprechende Reizintensität überhaupt nicht gefunden wurde. Für die Untersuchung selbst wurden dann möglichst nur Reizintensitäten gewählt, bei denen kein antidromes Aktionspotential auftrat, sondern nur postsynap-

tische Potentiale. Auf diese Weise konnten Nachpotentiale nach Aktionspotentialen nicht störend auf postsynaptische Vorgänge einwirken (191).

C. Ergebnisse

Von der Methodik her lassen sich die Ergebnisse in zwei Gruppen einteilen. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Befunde, die bei unbeeinflusstem Membranpotential gewonnen wurden. In der zweiten Gruppe werden Resultate dargelegt, die bei künstlicher Veränderung des Membranpotentials erhalten wurden.

1. Evozierte postsynaptische Potentiale in Zellen des sensorischen Cortex bei unbeeinflusstem Membranpotential

a. Postsynaptisch meßbare Depression

Gemeint ist die Depression der neuronalen Aktivität. Der Ausdruck Hemmung soll nur für wirklich hemmende Vorgänge benutzt werden. Da eine Depression auch durch eine Disfazilitation, eine Wegnahme von Erregung bewirkt werden kann, soll der nur beschreibende Ausdruck Depression verwendet werden.

aa. Depression durch Reiz im Nucleus caudatus

Dauer der Depression: Wie schon erwähnt, wurde bereits im Jahre 1960 (227) mit extrazellulärer Ableitetechnik nach einem elektrischen Reiz im Nucleus caudatus eine Depression der neuronalen Aktivität von Zellen des motorischen Cortex gesehen. Mit intrazellulärer Ableitetechnik wiesen dann M.R.KLEE und H.D.LUX (138) im Jahre 1962 nach, daß eine Hyperpolarisation der Zellmembran die Ursache für die Depression bildet. Die Dauer dieser Hyperpolarisation wurde bisher mit mindestens 100 msec und oft mehr angegeben (62,116,138). Wir fanden wie C.D.HULL, N.A.BUCHWALD und J.VIETH, 1967 (116) bei konstanten Reizparametern eine relativ gleichbleibende Dauer. Sie betrug bei stärkeren Einzelreizen meist um 150 msec. Bei verstärkter Reizintensität, etwa durch eine 40 msec dauernde Reizserie

schnell aufeinander folgender Einzelreize (Folgefrequenz: 100/sec) ("train") oder durch Erhöhen der Reizintensität des Einzelreizes, konnte in den meisten Fällen keine wesentliche Zunahme der Dauer beobachtet werden, wie dies im linken Teil von Abbildung 14 dargestellt ist. Erst ein "train" großer Dauer verlängerte auch die Hemmphase (Abbildung 14). Bei Verminderung

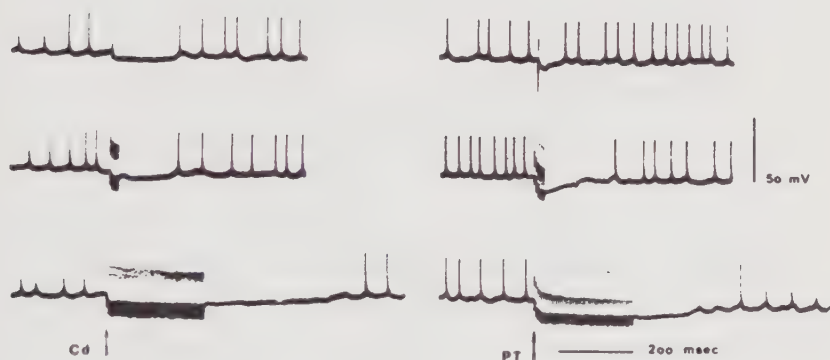


Abb.14. Intrazelluläre Ableitungen aus einer Pyramidenzelle des sensomotorischen Cortex der Katze (Gyrus sigmoideus anterior). Antworten nach verschiedenen intensiven Reizen im Nucleus caudatus (links) und antidrom gegeben^{en} Reizen im Pyramidaltrakt (rechts). Obere Reihe: Einzelreiz. Mittlere Reihe: 40 msec dauernde Reizserie schnell aufeinander folgender Einzelreize (Folgefrequenz: 100/sec). Untere Reihe: 300 msec dauernde Reizserie gleicher Folgefrequenz wie in der mittleren Reihe. Bei Reiz im Nucleus caudatus nimmt die Dauer der Depression erst bei der langen Reizserie zu. Bei antidromem Reiz dagegen bewirkt bereits die kürzere Reizserie eine Depressionszunahme. Die lange Reizserie verursacht bei beiden Reizarten eine erhebliche Verlänge-

rung. Die antidrome Reizung bewirkt aber auch hier eine kürzere Depressionsdauer. (Die Experimente wurden in Zusammenarbeit mit C.D.HULL und N.A.BUCHWALD im Department of Anatomy and Brain Research Institute, University of California at Los Angeles durchgeführt.)

der Reizintensität konnte bis zu einer bestimmten Grenze auch eine relative Konstanz der Depressionsdauer beobachtet werden. In Abbildung 15 ist deutlich zu sehen, daß zwischen 8 und 9 Volt diese Grenze liegt. Oft trat bei der Grenze eine sprunghafte

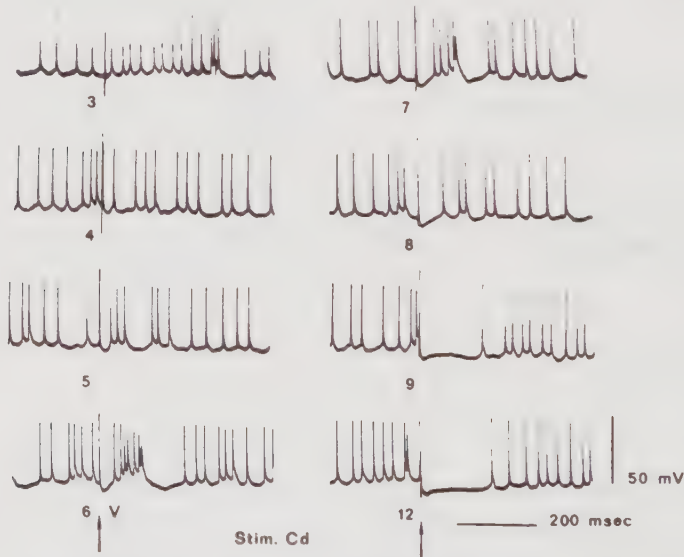


Abb.15. Intrazelluläre Registrierungen aus einer Pyramidenzelle des sensomotorischen Cortex der Katze (Gyrus sigmoideus anterior). Schwellenbestimmung für die kurze und die lange Form der Depression als Antwort auf einen Einzelreiz im Nucleus caudatus. Die bei der Reizung benutzten Spannungen sind unterhalb der Ableitungen vermerkt. Die Schwelle für die kurze Form der Depression liegt zwischen 3 und 4 Volt. Bis 8 Volt nimmt die Dauer der Depression reizstärkeabhängig zu. Zwischen 8 und 9 Volt liegt die Schwelle für die lange Form der Depression. Bei Erreichen der Schwelle setzte sprunghaft die lange Form der

Depression ein. Weitere Reizstärkeerhöhung brachte kaum eine zusätzliche Verlängerung der Depression. (Diese Experimente wurden in Zusammenarbeit mit C.D.HULL und N.A.BUCHWALD im Department of Anatomy and Brain Research Institute, University of California at Los Angeles durchgeführt.)

Veränderung der Dauer ein. Weiter ist aus der Abbildung zu entnehmen, daß unterhalb dieser Schwelle die kurze Form der Depression in Dauer und Amplitude reizstärkeabhängig war. Hierfür lag die Schwelle zwischen 3 und 4 Volt. Die Grenze zwischen langer und kurzer Form der Depression lag zwischen 50 und 80 msec Dauer.

Aus diesen Resultaten läßt sich folgendes schließen: in elektrischer Einzelreiz im Nucleus caudatus kann bei relativ geringer Reizintensität eine in der Dauer und Amplitude reizstärkeabhängige Hyperpolarisation in corticalen Zellen bewirken. Bei stärkerer Reizintensität tritt meist plötzlich eine sprungartige Vergrößerung der Dauer der Hemmphase ein. Sie wird bei weiterer Steigerung der Reizintensität in der Dauer relativ reizstärkeunabhängig. Die Depressionsdauer beträgt dann um 150 msec.

Latenz des Depressionsbeginns: Bei Reizung im Nucleus tritt abhängig vom Reizort und der Reizstärke der Reizerfolg in Zellen des sensomotorischen Cortex nach verschiedenen Latenzen auf. Die histologische Kontrolle dieser Fälle zeigte, daß ganz sicher innerhalb des Nucleus caudatus gereizt wurde und nicht in der Capsula interna oder im Grenzgebiet zur Capsula interna. Eine antidrome Erregung über Pyramidaltraktfasern konnte also ausgeschlossen werden. Es waren Latenzen von 1 msec bis zu 15 msec zu beobachten. Von M.R.KLEE sind nach Reiz im Nucleus caudatus

in Cortexzellen sogar antidrome Aktionspotentiale gesehen worden (136). Direkte Fasern vom Nucleus caudatus zum Cortex sind bisher nicht gefunden worden. Jedoch gibt es genügend entgegengesetzt laufende Fasern, die durch dieses Kerngebiet hindurchziehen (170). Der "reguläre" Weg zum Cortex führt offenbar über den entsprechenden Thalamuskern, den Nucleus ventralis-lateralis thalami (27). Für diese Bahn müßte dann eine längere Latenz angenommen werden. Sollten im Nucleus caudatus keine Fasern, sondern nur Zellen gereizt worden sein, so können unterschiedliche Latenzzeiten auftreten, weil in dem ungeschichteten Nucleus caudatus sehr viele kleine Zellen mit kurzen dünnen Axonen existieren (170). Folgende Befunde von A.MALLIANI und D.P.PURPURA, 1967 (164) stimmen hiermit überein: die Autoren fanden nach Reizen im Nucleus caudatus weder für EPSP im Putamen noch für IPSP in der pallido-entopeduncularen Gegend Latenzzeiten, die für monosynaptische Antworten sprechen könnten. Falls es sich bei den gefundenen relativ großen Latenzen doch um monosynaptische Verbindungen handeln sollte, dann müßten nach Ansicht der Autoren die Axone extrem dünn sein. Tatsächlich fand man für die Mehrzahl der Axone einen Durchmesser unter 1μ (164). So nehmen auch die Autoren an, daß Latenzzeiten von mehr als 5 msec sicher bei Aktivierung von Caudatus-Strukturen entstanden sein müßten. Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist die Aufklärung von Hemmvorgängen im Cortex. Wie sich zeigen wird, ist die Depression corticaler Aktivität ein recht unspezifisches Ereignis. Deswegen soll hier keine weitere Differenzierung der Befunde mit verschiedenen Latenzzeiten vorgenommen werden.

Eine nähere Beschreibung der Form der Hyperpolarisation soll im Zusammenhang mit den Experimenten mit künstlicher Veränderung

bb. Depression durch epicorticalen Reiz

Dauer der Depression: Auch bei epicorticaler Reizung wurde mit intrazellulärer Ableitetechnik (3,4,182) eine erstaunlich lange Hyperpolarisationsphase als Ausdruck einer Depression gefunden. Die Dauer dieser Hyperpolarisation wurde von vielen Untersuchern mit mindestens 100 msec angegeben (24, 46,154,182, 213,216,217). Bei unseren Experimenten konnte im Durchschnitt 150 msec als Dauer beobachtet werden. Diese Zeit war wie bei Reizung im Nucleus caudatus unter gleichbleibenden Reiz- und Ableitebedingungen relativ konstant. Auch bei epicorticaler Reizung war eine deutliche Zunahme der Hyperpolarisationsphase nur durch einen "train" von über 100 msec Dauer und mehr zu erreichen. Bei Verminderung der Reizintensität war, ähnlich wie beim Reiz im Nucleus caudatus, nach Unterschreiten einer gewissen Reizstärke die Depression in Dauer und Amplitude reizstärkeabhängig. Die Grenze zwischen langer und kurzer Form lag zwischen 50 und 30 msec Dauer.

Latenz des Depressionsbeginns: Bei unseren Versuchsbedingungen begann die Hyperpolarisation 1,0 bis 20 msec nach dem Reiz, übereinstimmend mit anderen Untersuchungen (24,43,46,154,213). Antidrome Entladungen oder Aktionspotentiale vor Beginn der Hyperpolarisation konnten nicht beobachtet werden.

Eine nähere Beschreibung der Form der Hyperpolarisation soll im Zusammenhang mit Experimenten mit künstlicher Veränderung des Membranpotentials geschehen.

cc. Depression durch antidromen Reiz im Tractus pyramidalis

Die beschriebene lange Form der Hemmphase (über 100 msec) trat nach antidromer Reizung nur sehr selten auf (43,46). Wir konnten sie nur bei hoher Reizintensität und langen "trains"

feststellen. Die durch antidrome Reizung ausgelöste Hemmphase zeigte eine große Ähnlichkeit mit der kurzen Form der Depression wie sie nach epicorticaler oder Nucleus caudatus-Reizung auftrat. Die Hyperpolarisation war in Dauer und Amplitude reizstärkeabhängig. Nach Einzelreizen wurde eine Grenze der Depressionsdauer um 100 msec erreicht. Durch Steigerung der Reizintensität konnte selbst bei 3-bis 4-facher Steigerung der Intensität (45 Volt) eine Verlängerung über 100 msec nicht erreicht werden. Nur "trains" bewirkten eine größere Dauer. Schon "trains" von 50 msec Dauer vergrößerten die Gesamthemmdauer (siehe Abbildung 14, rechter Teil). Die Dauer der Depression war bei Pyramidaltraktzellen und bei nicht identifizierten Pyramidalzellen etwa gleich groß.

Latenz des Depressionsbeginns: Bis zum Auftreten einer antidromen Entladung in Pyramidaltraktzellen wurden Latenzen zwischen 0,5 und 6 msec von uns gemessen. Als Kriterien einer antidromen Entladung galten Fehlen eines EPSP vor dem Aktionspotential, Folgen der Entladungsrate bis zu Reizfrequenzen von über 100/sec (62). Abbildung 16 zeigt diese Prüfung. Bei Einzelreizen begann die Hemmphase sofort nach dem antidromen Aktionspotential. Bei unseren Ableitungen konnten etwa 30 % der Pyramidenzellen durch antidrome Entladungen als Pyramidaltraktzellen nachgewiesen werden. Es wurde beobachtet, daß die antidrome Entladung reizstärkeabhängig, nicht parallel mit Auftreten der Hemmphase vorkam. Bei niedrigeren Intensitäten konnte schon eine Hemmung, aber noch keine antidrome Entladung vorhanden sein. Bei mittleren Intensitäten trat dann zusätzlich die antidrome Entladung auf und bei höheren Intensitäten konnte sie wieder verschwinden. Hier handelt es sich um zwei getrennte Vorgänge. Die Hemmung ist nach neueren Untersuchungen sicher

über Axonkollateralen und folgende hemmende Zwischenneurone als sogenannte rekurrente (rückläufige) Hemmung ausgelöst worden. Da offenbar von den hemmenden Zwischenneuronen nicht nur die Pyramidenzelle gehemmt wird, durch deren Axonkollaterale die Hemmzelle aktiviert wird, sondern auch noch benachbarte Pyramidenzellen, kann man hierbei auch von lateraler Hemmung sprechen (117,128,144,230,233). Das antidrome Aktionspotential wird dagegen ohne Zwischenneuron direkt durch elektrotonische Wirkung des Reizes hervorgerufen.

Ähnlich wie andere Untersucher (141,142,176) fanden wir "langsame" und "schnelle" Pyramidaltraktzellen. Die Geschwindigkeitsangabe bezieht sich auf die antidrome Leitungsgeschwindigkeit im Axon der Pyramidenzellen. Wir beobachteten bei etwa 40 % der Zellen eine Latenz von 4 - 5 msec zwischen Reiz und antidromer Entladung. Die restlichen Zellen zeigten Latenzzeiten zwischen 1 - 2 msec, selten 0,5 msec. Entsprechend der Entfernung Reizort (linker Hirnschenkel) - Ableiteort (sensomotorischer Cortex) ergaben sich folgende Leitungsgeschwindigkeiten: 65 m/sec (0,5 msec Latenz); 13 m/sec (5 msec Latenz). Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein (141,142,176).

Wie bei Motoneuronen (35,36) gibt es bei Pyramidaltraktzellen⁽¹⁴²⁾ den Unterschied zwischen IS- und SD-Aktionspotential. In Abbildung 16 sind beide Aktionspotentiale einer Pyramidaltraktzelle dargestellt. Es ist in Frage gestellt worden (142), ob für das Initialsegment bei Pyramidaltraktzellen wie bei Motoneuronen eine niedrigere Schwelle besteht. Nach unseren Resultaten ist die Entladungsschwelle für das SD-Aktionspotential um etwa 15 mV höher als die für das IS-Aktionspotential (siehe Abbildung 16).

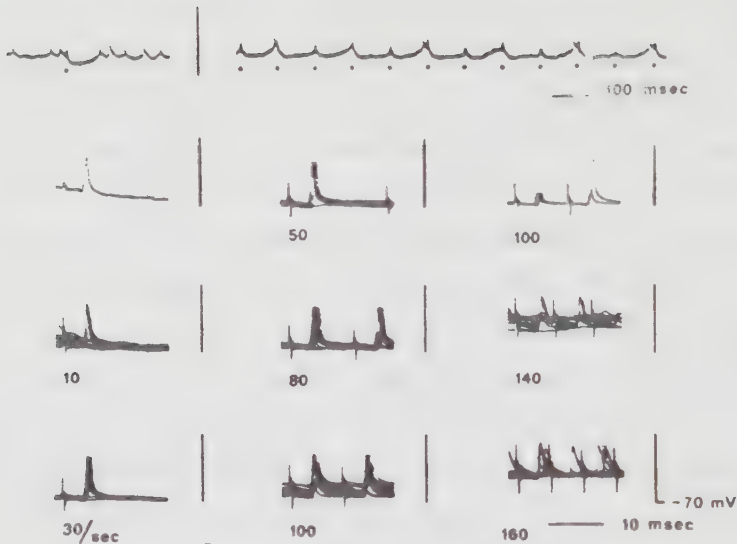


Abb. 16. Intrazelluläre Potentiale aus einer Pyramidenzelle der Schicht V des sensomotorischen Cortex der Katze (Gyrus sigmoides anterior). Beweis der antidromen Reizung einer Pyramidaltraktzelle. Die Latenzzeit zwischen Reiz und Auftreten des Aktionspotentials beträgt 4 msec. Es handelt sich demnach um eine langsam leitende Pyramidenzelle. In der obersten Reihe links ist die Antwort auf einen Einzelreiz mit antidrom ausgelöstem Aktionspotential und anschliessender Depression zu sehen. Rechts daneben ist die Antwort auf Einzelreize mit einer Folgefrequenz von 10/sec dargestellt. Die Dauer der erzeugten Depression entspricht etwa dem Reizabstand, so daß manchmal vor dem Reiz eine spontane Entladung zu sehen ist. Die drei darunter abgebildeten Reihen sind von oben nach unten und von links nach rechts zu lesen. Die einzelnen Bilder zeigen das Folgen der antidromen Entladung bis zu einer Reizfolgefrequenz von 160/sec. Bei der Reizfolgefrequenz von 100/sec ist rechts oben IS- und SD-Entladung getrennt sichtbar gemacht (siehe auch Abbildung 10).

b. Aktive corticale Hemmung durch besondere Zellen (Hemmzellen)

Hemmungsvorgänge sind im Cortex recht unspezifische und allgemeine Ereignisse, so daß die Frage nach einem Hemmung bewirkenden Zelltyp nahe-liegend ist. Dabei ist natürlich in erster Linie nach Zellen zu suchen, die sich ähnlich wie schon bekannte Hemmzellen verhalten. Ein gemeinsames Merkmal dieser Zellen ist ihre hohe Entladungsrate. Der bekannteste Typ dieser Zellart ist die Renshawzelle im Rückenmark (26,66,209) ^{64a} (siehe Abbildung 2 B). Sie zeigt nach einem entsprechenden Reiz für eine kurze Zeit (einige Zehn Millisekunden) schnell aufeinander folgende Entladungen (bis zu 1000/sec). Diese Zelle bewirkt mit Hilfe hemmender Synapsen in der nachgeschalteten Zelle (Motoneuron) ein den repetitiven Entladungen entsprechendes zeitlich summiertes IPSP. Bei Annahme derartiger Schaltverbindungen im Cortex sollte man Hinweise auf rekurrente und laterale Hemmung finden können. Tatsächlich ist diese Hemmungsart auf Grund vieler Befunde sehr wahrscheinlich (128,144,230,233). Die Morphologie erbrachte Befunde, die zeigten, daß Sternzellen der Schicht III und V im Cortex Synapsenanordnungen an Pyramidenzellkörpern aufweisen, wie sie bei Hemmzellen im Hippocampus und im Kleinhirn gefunden wurden (34,62,165,235). Bisher ist es jedoch nicht gelungen, diese Zellen im Cortex in einem ihrer offenbaren Bedeutung entsprechenden Ausmaß zu finden (64). Vereinzelt konnten derartige Zellen mit extrazellulärer Ableitetechnik im Hippocampus (55,60) und im optischen (53) und im sensomotorischen Cortex (143a) der Katze beobachtet werden. Auch im sensomotorischen Cortex der Ratte wurden Zwischenneurone wohl extrazellulär abgeleitet, die möglicherweise hemmenden Charakter besitzen (110).

Wir haben mit unserer Mikroableitetechnik systematisch nach diesen Zellen gesucht. Hierzu wurde während des Vordringens der Elektrode im Cortex ein eine Hemmung auslösender Reiz mit einer Frequenz von 0,5/sec dauerend wiederholt. Auf diese Weise ist es uns gelungen bisher 5 Zellen zu finden, bei denen eine große Wahrscheinlichkeit besteht, daß es sich um Hemmzellen handelt. Zwei Zellen konnten sogar kurzzeitig möglicherweise intrazellulär abgeleitet werden. Die anderen Zellen waren extrazellulär zu registrieren. Sie wurden durch die sich nähernde ^{Elektrode} bereits vor dem Eindringen zerstört. In Abbildung 17 ist eine derartige Hemmzelle in verschiedenen Aktivitätszuständen dargestellt. Das gemessene Potential beider Zellen lag im inaktiven Zustand bei etwa -20 mV. Auch die Aktionspotentiale zeigten nur eine Amplitude von etwa 10 mV, wogegen postsynaptische Potentiale eine "normale" Amplitude von etwa 10 mV aufwiesen. Ob es sich bei der Art der Registrierung um eine intra- oder um eine epizelluläre handelt, ist nicht sicher zu entscheiden. Bei Registrierungen an Renshawzellen sind meist nur Aktionspotentiale mit einer Amplitude von wenigen Millivolt und ganz selten von etwa 40 mV beobachtet worden (64a). Die obere Reihe in Abbildung 17 zeigt während des inaktiven Zustandes der Zelle eine evozierte Antwort. Nach einem Reiz im Nucleus caudatus folgt mit entsprechender Latenz, wie sie auch in Pyramidenzellen für den Beginn der Depression gefunden wurde, eine etwa 50 msec dauernde Depolarisationswelle von 10 mV Amplitude. Während dieser Depolarisation wird die Entladungsschwelle erreicht, und die Zelle entlädt hochfrequent mit etwa 350/sec. In den meisten Fällen trat ein Decrescendo in der Frequenz auf. Im Anschluß an die Depolarisation folgte eine Depression. Das Potential erhöhte sich auf denselben Wert, den es vor dem Reiz inne-hatte,

jedoch trat diese "Repolarisation" mit einer für aktive Hemmvorgänge ungewöhnlich großen Zeitkonstanten ein. Das Potential war erst nach 30 - 50 msec auf dem endgültigen Wert angelangt. Dieser langsame Anstieg wurde in jedem Fall gesehen. War das Membranpotential schon vor dem Reiz so niedrig, daß die Zelle vereinzelt oder wie in Reihe 3 der Abbildung 17 dauerend feuerte, so änderte sich am Ablauf der Depression nichts. Die Dauer der Depression lag bei beiden möglicherweise intrazellulär registrierten Zellen zwischen 60 msec und mehr als 200 msec. Die kürzere Form der Depression wurde nach antidromer Reizung gesehen. Bei dieser Form der Reizung war jedoch die hochfrequente Entladung länger als bei epicorticaler oder Nucleus caudatus Reizung. Das Ende der Depression trat oft ziemlich abrupt ein. Im Anschluß an die Depression konnte regelmäßig eine längere Depolarisation mit entsprechenden Entladungen der Zelle (Reihe 1 Abbildung 17) beobachtet werden, allerdings nur, wenn die Zelle nicht wie in Reihe 3 ohnehin feuerte. Die Dauer dieser späten Entladung konnte bis zu 600 msec lang sein. Ganz ähnliche Befunde mit einer langsam beginnenden Depression und einer späten Erregung wurden bei intrazellulären Ableitungen an der Renshawzelle erhalten (50). Es wird von den Autoren vermutet, daß die späte Entladung die Folge einer verzögerten Transmitterwirkung ist und daß es sich bei der Depression wohl nicht um eine aktive, direkte Hemmung, sondern eher um die Wegnahme von Erregung, um eine Disfazilitation handelt. Allerdings sollte auch an die Möglichkeit der elektrogenen Na^+ -Pumpe gedacht werden. Sie wurde bisher vereinzelt nach hohen Entladungsraten in Neuronen von Mollusken gefunden (173, 174, 185). Für eine verspätete Transmitterwirkung als Ursache der späten Entladung haben wir bei unseren Untersuchungen keinen Anhaltspunkt gesehen. Die langsam einsetzende Depression möchten auch wir eher einer

Disfazilitation als einer direkten, aktiven Hemmung zuschreiben denn ein derartig langsamer Beginn einer aktiven Hemmung wäre höchst ungewöhnlich.

Für das seltene Auftreten dieser Zellen kann man zwei mögliche Erklärungen anführen: entweder gibt es diese Zellen im Cortex wirklich kaum, oder sie existieren doch in größerer Zahl,

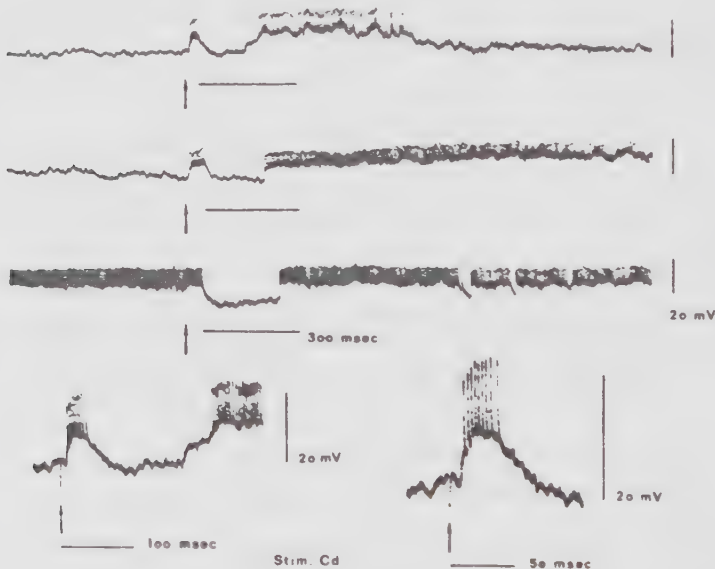


Abb. 17. Registrierungen eines hemmenden corticalen Zwischenneurons der Schicht V im sensomotorischen Cortex der Katze (Gyrus sigmoideus anterior). Elektrodenlage mit Sicherheit epizellulär, wahrscheinlich intrazellulär (postsynaptische Potentiale, denen bei intrazellulärer Lage der Elektrode entsprechend). Potential bei inaktiver Zelle: -20 mV. Aktionspotentiale: 10 mV. Es sind drei verschiedene Funktionszustände der Zelle abgebildet. Der für Pyramidenzellen depressorisch wirkende Reiz ruft in dieser Zelle eine Depolarisationswelle von etwa 50 msec Dauer hervor und dadurch (oberste und 2. Reihe, in unterster Reihe in stärkerer Vergrößerung) eine schnelle Entladungsfolge ("burst") mit etwa 350 /sec. Danach tritt in jedem Fall eine Depression ein. Nach der

Depression folgt eine längere bis zu einigen Hundert Millisekunden dauernde Depolarisation mit entsprechend schnellen Entladungen (oberste Reihe). In der zweiten Reihe bleibt nach der Depression die Entladungstätigkeit erhalten. In der 3. Reihe wird eine fortdauernde Tätigkeit der Zelle nur durch die Depression unterbrochen. Der Beginn der Depression tritt in jedem Fall mit relativ großer Zeitkonstante ein.

und die gebräuchlichen Elektroden sind für diese kleinen Zellen zu groß (165), so daß die Zellen zerstört werden, bevor sie überhaupt erreicht werden. Bei der ersten Möglichkeit kann man daran denken, daß die Hemmzellen außerhalb des Cortex liegen. Beweisende und stichhaltige Befunde gibt es dafür nicht. Hingegen treten trotz Abtrennung aller Verbindungen zum Cortex immer noch IPSP in Pyramidenzellen auf (46,85,216). Somit muß zumindest ein erheblicher Anteil an Hemmzellen im Cortex liegen. Es spricht also viel mehr für die zweite Möglichkeit, daß auf Grund methodischer Nachteile diese Zellen nicht häufiger zu finden sind. Unterstützend kann angeführt werden, daß der Beginn der Depression mit dem Beginn des "burst" übereinstimmt. (siehe Abbildung 23,24,25).

c. Postsynaptisch meßbare Potentiation während einer Depression

Der Ausdruck "Potentiation" soll ebenfalls nur beschreibend sein. Eine Verkürzung einer Depression ist nicht nur durch Erregung, sondern auch durch Disinhibition, eine Wegnahme von Hemmung erklärbar.

Mit extrazellulärer Ableitetechnik wurde von N.A.BUCHWALD und Mitarbeitern (27,28) gezeigt, daß elektrische oder adäquate Reize in oder an afferenten Strukturen (spezifischer Thalamus oder weiter peripher bis zum Sinnesorgan) während einer

durch einen elektrischen Reiz im Nucleus caudatus ausgelösten Depression in corticalen Zellen diese Hemmphase verkürzen. Auch mit intrazellulärer Ableitetechnik konnte dann von dieser Arbeitsgruppe (116) deutlich gemacht werden, daß die Verkürzung durch die Beendigung der Hyperpolarisation infolge Depolarisation zustande kommt. Dies konnte für die Reizkombination Nucleus-caudatus-Reiz (Hemmeffekt), Corpus-geniculatum-laterale-Reiz (Verkürzungseffekt) nachgewiesen werden.

Zur Aufklärung des Mechanismus der Hemmung in corticalen Zellen schien uns dieser Verkürzungseffekt ein brauchbares Mittel zur Erregbarkeitsprüfung zu sein. Mit extrazellulärer Ableitetechnik hatte J.D.SCHLAG 1966 (216) bereits in dieser Richtung untersucht. Er hatte gepaarte Reize im Cortex und im Thalamus benutzt und der Verkürzung entsprechende Effekte bei Ableitung im Pyramidaltrakt gefunden.

Zuerst interessierte, ob auch andere als sensorisch afferente Reize in der Lage sein würden, eine Verkürzung auszulösen. Nach den Ergebnissen von J.D.SCHLAG (216) mußte dies vermutet werden. In zweiter Linie stand die Frage, wie der Verkürzungseffekt im ersten und im zweiten Teil einer langen Depression, und wie er bei einer kurzen Depressionsform wirken würde.

aa. Potentiation durch Reiz im Corpus geniculatum laterale

Zuerst mußte geprüft werden, ob der Reiz im Corpus geniculatum laterale auch auf andere Depressionsarten als ^{die} durch Caudatus-Reizung ausgelösten potentiatorisch wirkt. Wie in Abbildung 18 zu sehen ist, wird durch Reiz im Corpus geniculatum laterale sowohl die lang Form der Depression (epicorticaler und Caudatus-Reiz) als auch die kurze Form (antidromer Reiz) verkürzt. Die Potentiation war allerdings nur zu sehen, wenn

eine Mindestreizintensität erreicht war. Der Reiz dieser Stärke mußte nicht notwendigerweise einen kurzen hemmenden Effekt in der Cortexzelle verursachen, wie dies in Abbildung 18 dargestellt ist, er konnte auch potentiatorisch wirken und bei alleiniger Gabe überhaupt keinen Effekt am Membranpotential hervorrufen. Bei der langen Form der Depression war die poten-

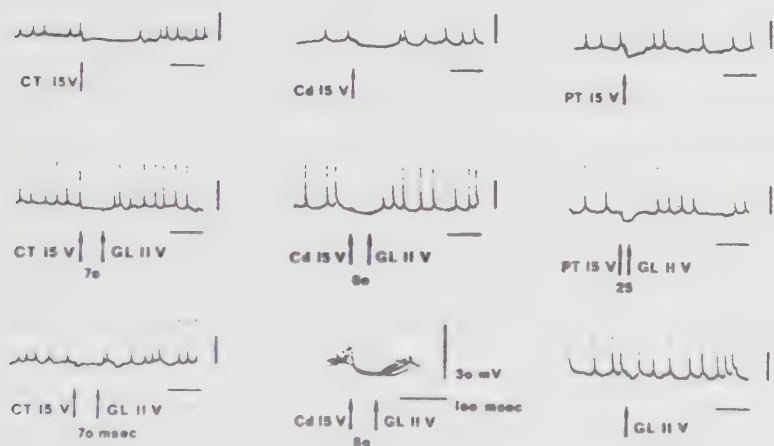


Abb. 18. Intrazelluläre Registrierungen aus Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus anterior) der Katze. Potentiatorischer Effekt eines Reizes im Corpus geniculatum laterale (GL) während folgender Depressionen, ausgelöst durch epicorticale Reizung (CT) (linke Reihe), Reiz im Nucleus caudatus (Cd) (mittlere Reihe), antidrome Reizung im Pyramidaltrakt (PT) (rechte Reihe). Die benutzten Reizspannungen sind in Volt und die Reizabstände in msec angegeben. Die Kontrollableitungen für depressorische Reize sind in der obersten Reihe, für den potentiatorischen Reiz in der rechten Reihe unten abgebildet. Der potentiatorische Effekt während einer durch Caudatus-Reizung ausgelösten Depression ist in der Mitte unten in

Form einer photographischen Summierung verdeutlicht. Es wurden Kontrollableitungen und Potentiationen übereinander projiziert.

tiatorische Wirkung im zweiten Teil der Depression mit geringerer Reizstärke als im ersten Teil zu erreichen. Bei geringer werdendem Abstand zwischen erstem und zweitem Reiz mußte deswegen die Reizstärke kontinuierlich erhöht werden. Bei 50 - 60 msec war eine Grenze erreicht. Bei geringerem Abstand (etwa bis 20 - 25 msec) trat meist nach dem zweiten Reiz noch eine kurzdauernde Potentiation mit einigen Entladungen auf. Danach setzte dann jedoch eine Hyperpolarisationsphase größerer Dauer ein. Bei Abständen unter 20 msec konnte auch die kurze Potentiation und die Entladungen fortfallen, so daß es dadurch sofort nach dem zweiten Reiz praktisch zu einer Fortsetzung der durch den ersten Reiz eingeleiteten Hyperpolarisation kam. Quantitative Beziehungen in Bezug auf Reizabstände sind im Abschnitt mit Ergebnissen unter künstlicher Hyperpolarisation des Membranpotentials zu finden.

Bei der kürzeren Form der Depression nach antidromer Reizung (PT) wirkte der Corpus geniculatum laterale Reiz nur in einem engen Bereich, einem Abstand von 20 bis 30 msec zwischen beiden Reizen (siehe Abbildung 18). Bei geringeren oder größeren Abständen war bei gleicher Reizintensität überhaupt kein Effekt nach dem zweiten Reiz sichtbar oder bei größeren Reizintensitäten möglicherweise eine kurze zusätzliche Hyperpolarisation. Trotz eintretender Potentiation kam es nur sehr selten zu Entladungen während des Effektes.

bb. Potentiation durch epicorticalen Reiz

Auch Reize außerhalb des sensorischen Afferenzsystems wirken während einer Depression in corticalen Zellen potentiatorisch. Wie Abbildung 19 zeigt, wirkt der epicorticale Reiz auf die lange und die kurze Form der Depression potentiatorisch. Es wurden hinsichtlich der beiden Depressionsformen und der Reizabstände die gleichen Bedingungen wie beim potentiatorischen Reiz im Corpus geniculatum laterale gefunden. Der epicorticale Reiz wirkte also bei der langen Form im zweiten Teil besser als im ersten Teil und bei der kurzen Form war der Effekt überhaupt nur zwischen 20 und 30 msec Abstand zu erreichen.

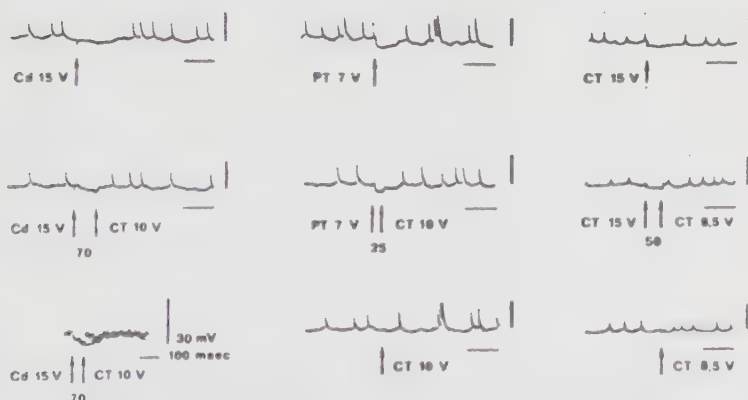


Abb. 19. Intrazelluläre Ableitungen wie unter Abbildung 18 erläutert. Potentiatorischer Effekt eines epicorticalen Reizes (CT) während folgender Depressionen, ausgelöst durch Reiz im Nucleus caudatus (Cd) (linke Reihe), antidrome Reizung im Pyramidaltrakt (PT) (mittlere Reihe), epicorticale Reizung (CT) (rechte Reihe). Reizstärken und Reizabstände sind in Volt und

msec angegeben. Kontrollableitungen für depressorische Reize in der oberen Reihe, für potentiatorischen Reiz in der unteren Reihe, Mitte und rechts. Links unten: photographische Summierung des Effektes bei Depression durch Caudatus-Reiz.

Für die potentiatorische Wirkung des epicorticalen Reizes war natürlich wie beim Corpus geniculatum laterale Reiz eine Mindestreizstärke erforderlich. Allerdings durfte die Reizintensität eine bestimmte Grenze nicht überschreiten. Dies galt für die lange und die kurze Depressionsform. Vor allem wurde dies bei Paarung zweier epicorticaler Reize deutlich. Sie wurden über dieselben Reizelektroden bei gleicher Polarität gegeben. Der epicortical Reiz wirkte nur potentiatorisch, wenn er nicht stärker war, als es nötig war, bei alleiniger Gabe eine kurze Form der Depression auszulösen (siehe Abbildung 19). Löste er hingegen eine lange Form der Depression aus, so kam es im zweiten Teil meist noch zu einer Depolarisationswelle mit Entladungen. Danach trat eine erneute Depression von fast üblicher Dauer ein (siehe auch Abbildung 21). Bei geringer werdendem Reizabstand nahm die Depolarisationswelle an Amplitude und Dauer ab, um bei einem Abstand zwischen 10 und 20 msec völlig zu verschwinden.

Während der kurzen Form der Depression nach antidromem Reiz wurden für die Auslösung einer Potentiation durch einen epicorticalen Reiz ähnliche Bedingungen gefunden wie für einen Reiz im Corpus geniculatum laterale.

cc. Potentiation durch Reiz im Nucleus caudatus

Auch der elektrische Reiz im Nucleus caudatus wirkte während einer Depression potentiatorisch. In Abbildung 20 ist diese

Wirkung während der langen (CT-und Cd-Reiz) und der kurzen (PT-Reiz) Form der Depression dargestellt. Es wurden bei Veränderungen der Reizabstände die gleichen Bedingungen wie nach einer epicorticalen potentiatorischen Reizung gefunden (bessere Wirksamkeit im zweiten Teil; bei kurzer Depression nur zwischen 20 und 30 msec auslösbar).

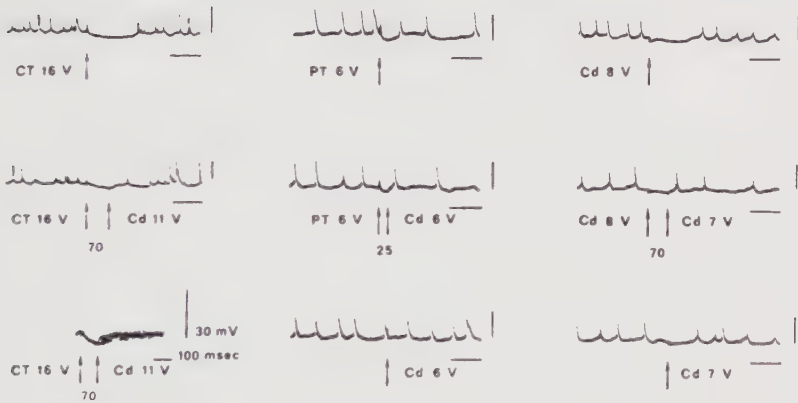


Abb. 20. Intrazelluläre Ableitungen wie unter Abbildung 18 erläutert. Potentiatorischer Effekt eines Reizes im Nucleus caudatus (Cd) bei folgenden Depressionen, ausgelöst durch epicorticalen Reiz (CT) (linke Reihe), antidromen Reiz im Pyramidaltrakt (PT) (mittlere Reihe), Reiz im Nucleus caudatus (Cd) (rechte Reihe). Reizstärken und Reizabstände sind in Volt und in msec angegeben. Kontrollableitungen für depressorische Reize in der oberen Reihe, für potentiatorischen Reiz in der unteren Reihe, Mitte und rechts. Links unten: photographische Summierung des Effektes bei epicortical ausgelöster Depression.

Hinsichtlich der Intensität des Caudatus-Reizes wurden die gleichen Bedingungen wie für einen epicorticalen potentiatorischen Reiz angetroffen. Bei Paarung zweier Caudatus-Reize mußte der zweite Reiz schwächer als der erste sein, um eine Potentiation auslösen zu können. Er wirkte nur dann potentiatorisch, wenn er selber nur eine kurze Depressionsform (80 - 100 msec)

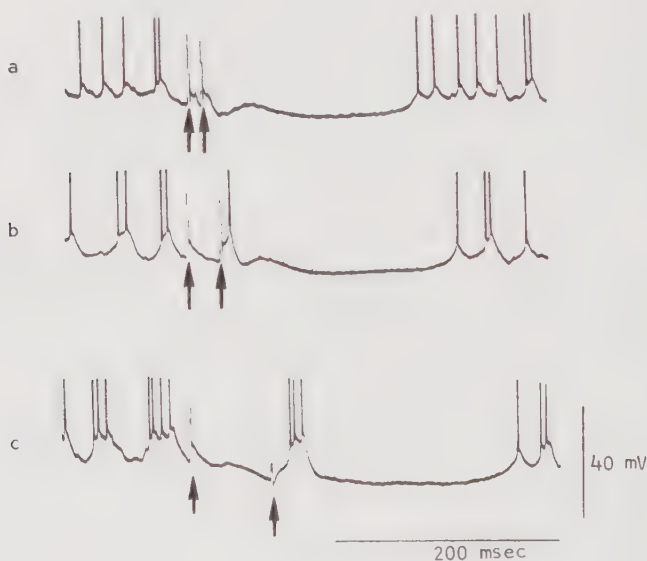


Abb. 21. Intrazelluläre Ableitung wie unter Abbildung 18 erläutert. Effekt zweier gleichstarker Reize im Nucleus caudatus bei verschiedenen Reizabständen: a) 10 msec Abstand; b) 25 msec Abstand; c) 75 msec Abstand. Kurzer potentiatorischer Effekt nach dem zweiten Reiz wird bei größerem Reizabstand wirksamer. Nach der kurzen Potentiation folgt eine erneute Depression. Aktionspotentiale sind nachgezeichnet, ihre Gesamtamplitude von 60 mV ist nicht abgebildet.

(aus: C.D.HULL, N.A.BUCHWALD und J.VIETH, 1967 (116)).

auslöste. War er stärker als der ^{erste} Reiz oder gleichstark, löste er also selber eine lange Form der Depression aus, kam es, wie schon C.D.HULL und Mitarbeiter (116) beschrieben haben, zu einer erneuten Depression üblicher Dauer. Dieser Depression ging eine Depolarisationswelle mit Entladungen voraus. Im zweiten Teil wurde die Depolarisation in Amplitude und Dauer größer. Bei geringer werdendem Abstand nahmen beide Phänomene ab, um dann zwischen 10 und 20 msec völlig zu verschwinden (siehe Abbildung 21). Es zeigten sich also ähnliche Verhältnisse wie nach dem epicorticalen potentiatorischen Reiz.

dd. Potentiation durch antidromen Reiz im Pyramidaltrakt

Der antidrome Reiz im Pyramidaltrakt konnte ebenfalls auf die lange (Cd- und CT-Reiz) und auf die kurze Form (PT-Reiz) der Depression potentiatorisch wirken. Dabei wurde bisher kein Unterschied zwischen Pyramidaltraktzellen und nicht identifizierten Pyramidenzellen festgestellt. In Abbildung 22 ist der Effekt dargestellt. Der PT-Reiz konnte allerdings nicht in jedem Fall eine Potentiation auslösen. Dies gelang nur bei etwa 30 % der abgeleiteten Zellen. Wirkte der PT-Reiz bei einer Art der Depression potentiatorisch, war der Effekt auch bei den anderen Depressionsarten zu erhalten. Es fiel auf, daß die Potentiation nur in einem sehr engen Intensitätsbereich zustande kam. Zu geringe Reizstärken zeigten überhaupt keinen Effekt, und zu hohe Reizintensitäten brachten einen erneuten Beginn einer Depression, allerdings ohne irgendeine Depolarisationswelle. Wenn es sich dabei um Pyramidaltraktzellen handelte, konnte allerdings eine antidrome Entladung auftreten.

Über die Reizabstände bei langer und kurzer Form der Depression wurden die schon oben beschriebenen Bedingungen gefunden.

Auch bei zwei gepaarten PT-Reizen konnte eine Potentiation auftreten. Der zweite Reiz mußte dabei auch hier schwächer als der erste sein.

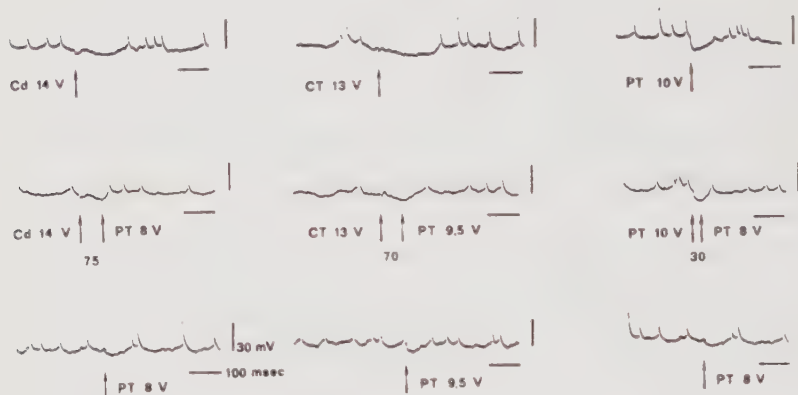


Abb. 22. Intrazelluläre Ableitung wie unter Abbildung 18 erläutert. Potentiatorischer Effekt eines antidromen Reizes im Pyramidaltrakt (PT) bei folgenden Depressionen, ausgelöst durch Reiz im Nucleus caudatus (Cd) (linke Reihe), epicorticale Reizung (CT) (mittlere Reihe), antidrome Reizung im Pyramidaltrakt (PT) (rechte Reihe). Reizstärken und Reizabstände sind in Volt und msec angegeben. Kontrollableitungen für depressorische Reize in der oberen Reihe, für potentiatorischen Reiz in der unteren Reihe.

2. Evozierte postsynaptische Potentiale in Zellen des senso- motorischen Cortex bei künstlich veränderten Membranpotential

Die künstliche Veränderung des Membranpotentials ist ein recht brauchbares Mittel, um EPSP, IPSP, Disinhibition und Disfazilitation zu entdecken und zu differenzieren. So werden Hyperpolarisationswellen, die auf Grund von IPSP entstanden sind, bei künstlicher Hyperpolarisation und Erreichen des Gleichgewichtspotentials für IPSP aufgehoben und bei weiterer Hyperpolarisation sogar zu einer Depolarisationswelle umgepolt. Das IPSP ist, wie man sagt, umgekehrt worden. Entsprechendes gilt für EPSP bei künstlicher Depolarisation. Durch Erreichen und Überschreiten des Gleichgewichtspotentials für EPSP wird die Depolarisationswelle, EPSP, zu einer Hyperpolarisationswelle.

Bei Vorliegen einer Disinhibition wird für den Vorgang ein Umkehrpotential gefunden, das dem für IPSP entspricht (67,120). Allerdings wird im Gegensatz zur Umkehrung eines IPSP eine Depolarisationswelle zu einer Hyperpolarisationswelle. Dabei wird nicht die "disinhibitorische" Strecke umgekehrt; sie ist gewissermaßen der Bezugswert. Eine Umkehrung erfährt vielmehr die Strecke vor und nach der Disinhibition. Da bei einem dauernden hemmenden Zustrom sich keine isolierten IPSP abzeichnen, wird nach Überschreiten des Umkehrpotentials ein auf die Disinhibition bezogenes, hyperpolarisiertes Membranpotential zu einem mehr depolarisierten Membranpotential. Der Bezugswert ist dabei nur die Disinhibition, nicht etwa die absolute Potentialhöhe. Die Strominjektion bewirkt absolut gesehen natürlich bei beiden Vorgängen eine Hyperpolarisation, nur ist sie für die Strecke vor und nach der Disinhibition weniger stark als für die Disinhibition. Diese Beziehungen sind also von denen bei Umkehrung eines abgegrenzten IPSP nicht verschieden; sie

sind nur etwas irreführend durch den Wechsel der Bezugspunkte.

Bei Vorliegen einer Disfazilitation, also bei einer Wegnahme von Erregung, wird ein den EPSP entsprechendes Umkehrpotential gefunden (67,241). Die Vorgänge bei positiver Strominjektion, also bei künstlicher Depolarisation, sind analog denen bei der Disinhibition zu verstehen. Eine Hyperpolarisationswelle wird zu einer Depolarisationswelle. Die Strecke vor und nach der Disfazilitation wird von einem relativ depolarisierten zu einem relativ hyperpolarisierten Potential, und zwar bezogen auf die Strecke der Disfazilitation.

a. Die evozierte Depression und ihre Komponenten

Gerade bei der langen Form der Depression, die weit über die mögliche Dauer eines polysynaptischen oder repetitiv zeitlich summierten IPSP hinausgeht (62), und bei der bereits die ersten Untersucher (3,4) zweifelten, ob es sich wirklich dabei um ein IPSP handele, ist es sehr interessant zu wissen, ob sich die gesamte Dauer der Depression wie ein IPSP beim Erreichen und Überschreiten des Gleichgewichtspotentials für IPSP aufheben und umkehren läßt. Bisher ist es nicht gelungen die gesamte Dauer der langen Form der Depression unzweideutig umzukehren. Bei der kurzen Form ist dies für die ersten 30 bis 40 msec gelungen (46,55,59,60,191,202,229). Auch bei unseren Untersuchungen war es trotz intensiver Bemühungen nicht möglich, die gesamte Hyperpolarisation umzukehren. Lediglich für den ersten Teil (etwa 30 bis 40 msec) ist dies gelungen.

aa. Reiz im Nucleus caudatus

Die Folge der repetitiven Entladung ("burst") in mehreren Hemmzellen ist, wie in Abbildung 23 auf der linken Seite deut-

lich zu sehen ist, ein zeitlich summiertes IPSP in der Pyramidenzelle als Beginn der Depression. Dabei muß angenommen werden, daß die Hemmzellen weitgehend mit derselben Frequenz entladen. Es würde die stufenweise Erhöhung des IPSP sonst nicht so deutlich sichtbar sein. Es lassen sich die einzelnen Aktionspotentiale des "burst" sehr gut den IPSP-Stufen zuordnen. Die Einzel-IPSP wurden besonders deutlich durch künstliche Depolarisation hervorgehoben, wodurch die IPSP an Amplitude durch Entfernung von ihrem Umkehrpotential zunahm und störende EPSP durch Annäherung an das EPSP Umkehrpotential weitgehend vermieden wurden. Daß es sich wirklich um IPSP handelt, zeigt eine weitere Abbildung, auf der bei starker Depolarisation die IPSP ebenfalls deutlich sichtbar sind, bei zunehmender Hyperpolarisation jedoch kleiner werden und verschwinden. Durch photographische Summierung ist in einem weiteren Bild die Gesamtlänge des zeitlich summierten IPSP verdeutlicht. Sie liegt bei etwa 40 msec. Für die Summierung wurden 10 Einzelkurven verwendet.

Im Mittelteil und im rechten Teil von Abbildung 23 ist die gesamte Dauer der Depression dargestellt. Zur Verdeutlichung der Potentialabweichungen sind Normalregistrierung und Registrierung mit künstlicher Hyperpolarisation durch etwa 10 nA im rechten Bildteil übereinander projiziert. Dabei wurde darauf geachtet, daß vor Beginn und nach Beendigung der Depression das Membranpotential zur Deckung kam. Es wird deutlich, daß nur der erste Teil von etwa 40 msec umgekehrt wurde. Er entspricht dem auf dem linken Abschnitt der Abbildung 23 dargestellten Gesamt-IPSP. Bei geringeren Reizstärken und der resultierenden kürzeren Form der Depression kommt es, wie ganz deutlich im mittleren Bild der rechten Reihe zu sehen ist, im Anschluß an das IPSP zu einer Disinhibition. Dies ergibt sich aus der

Umkehr des dem IPSP folgenden Abschnittes der Registrierung durch künstliche Hyperpolarisation. Dabei muß das IPSP-Gleichgewichtspotential sicher überschritten worden sein. Durch die Tatsache der Umkehr dieses Abschnittes erhält auch die Umkehr des IPSP mehr Gewicht. Das Vorliegen einer Disinhibition wird auch durch die Befunde unterstützt, die an dem hemmenden Zwischenneuron erhoben wurden (siehe Abbildung 17): Nach dem "burst" folgt dort eine Depression der Aktivität. Der disinhibitorische Effekt nach einer kurzen Form der Depression findet sich bereits angedeutet in einer Abbildung von D.P.PURPURA und R.J.SHOFER, im Jahre 1964 (201). Auf diese Abbildung hatte bereits J.D.SCHLAG 1966 (216) in diesem Sinne hingewiesen. In der Abbildung von PURPURA und SHOFER sind auch während der angenommenen Disinhibition deutliche Zeichen im EEG zu sehen, die ein entsprechendes Korrelat bei intrazellulären Ableitungen haben, wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird.

Bei stärkerer Reizintensität und der langen Form der Depression als Folge kommt es, wie in der rechten Reihe im oberen und im unteren Bild zu sehen ist, auch zu einer Umkehr des initialen IPSP unter künstlicher Hyperpolarisation (nach Überschreiten des IPSP-Gleichgewichtspotentials). Beim folgenden Abschnitt der Depression bewirkt die künstliche Hyperpolarisation keine Umkehr des Potentials, sondern es tritt eine zusätzliche Hyperpolarisation auf. Ein für diesen Teil der Depression zuständiges Umkehrpotential muß also in Richtung auf Null Volt zu liegen. Bei Ableitungen mit künstlicher Depolarisation konnte diese Tendenz festgestellt werden. Es muß sich somit bei diesem Teil der Hyperpolarisation in der Normalregistrierung um eine Disfazilitation, um eine Wegnahme von Erregung handeln.

Da bei höherer Reizstärke die Depression in der Hemmzelle keineswegs verschwindet (siehe Abbildung 17), muß angenommen werden, daß bei der langen Form der Depression nicht nur eine Disfazilitation, sondern zusätzlich auch noch eine Disinhibition vorliegt. Auf Grund der Disfazilitation muß für Zellen, die einen erregenden Zustrom zu Pyramidenzellen liefern, angenommen werden, daß sie ähnlich wie die Hemmzellen nach einer Entladungsfolge eine Depression ihrer Aktivität haben. Für die anfängliche Entladungsserie spricht, daß dem initialen IPSP monosynaptische EPSP überlagert sind, wie es angedeutet in Abbildung 23 zu sehen

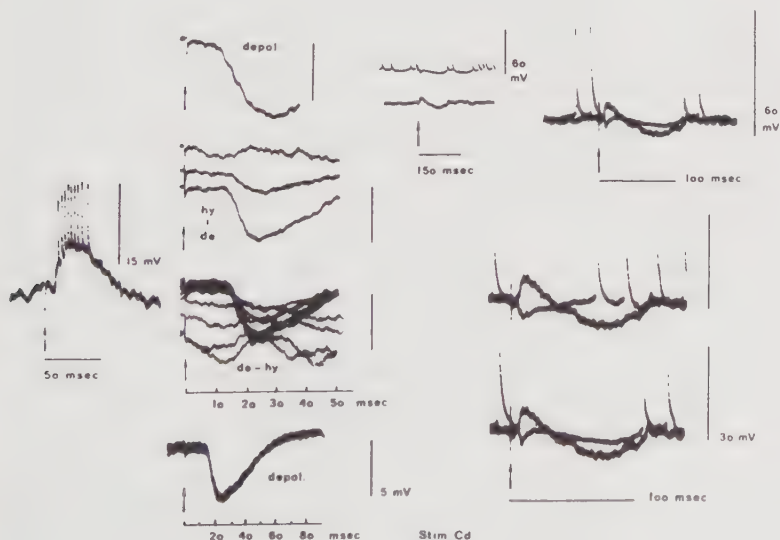


Abb. 23. Intrazelluläre Ableitungen aus Zellen des sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus anterior) der Katze. Evozierte Depression durch Reiz im Nucleus caudatus (Cd). Ganz links: Evozierte schnelle repetitive Entladungsfolge eines hemmend wirkenden Zwischenneurons (siehe auch Abbildung 17). Zweite senkrechte Reihe daneben, von oben nach unten: Registrierungen

aus einer Pyramidenzelle, die einige Zeit nach Ableitebeginn nur noch wenig EPSP zeigte. Erstes Bild (von oben): Darstellung von IPSP-Stufen, durch repetitive Entladungen mehrerer, synchron feuern der Hemmzellen verursacht, durch künstliche Depolarisation erhöhte IPSP und vermindert hohe EPSP. An der Gesamt-IPSP Amplitude scheinen 5 bis 6 Einzel-IPSP beteiligt zu sein. Zweites Bild (von oben): untere Kurve zeigt gleiches Bild wie Bild eins. Die über ihr liegenden Kurven sind durch zunehmende Hyperpolarisation bis zum Überschreiten des IPSP-Gleichgewichtspotentials erhalten worden. Deutlich ist als Beweis für das Vorliegen von IPSP die Amplitudenabnahme der Stufen zu sehen. Drittes Bild (von oben): photographisch summierte Darstellung des Gesamt-IPSP (unvollständig) bei unterschiedlichen, künstlich eingestellten Membranpotentialwerten. In den unteren Kurven ist die Umkehr des IPSP nach Überschreiten des Gleichgewichtspotentials für IPSP sichtbar. Unteres Bild: Photographische Summierung (10 Einzelkurven) des Gesamt-IPSP (vollständig) bei künstlicher Depolarisation wie beim ersten Bild dieser Reihe. Der veränderte Zeitmaßstab ist zu beachten. Es ergibt sich eine IPSP Dauer von etwa 40 msec.

Dritte senkrechte Reihe (nur 1 Bild): Kleinere Darstellung einer intrazellulären Ableitung aus einer Pyramidenzelle mit voller Darstellung der Aktionspotentiale. Antwort auf einen depressorischen Reiz im Nucleus caudatus mit langer Form der Depression (obere Kurve). Darunter ist die Ableitung unter künstlicher Hyperpolarisation der Membran durch -10 nA dargestellt. Das IPSP-Gleichgewichtspotential wurde überschritten.

Vierte senkrechte Reihe, oberes Bild: Größere Darstellung und Übereinanderprojektion der beiden Kurven des Bildes der dritten senkrechten Reihe mit voller Darstellung der Aktionspotentiale. Die Projektion wurde so vorgenommen, daß entsprechende (inaktive) Kurventeile beider Ableitungen vor und nach der Depression zur Deckung gebracht wurden. Die durch die künstliche Hyperpolarisation entstandenen Potentialveränderungen sind hierdurch klar zu erkennen. Mit stärkerer Vergrößerung ist dieses Bild als unterstes Bild in dieser Reihe noch einmal dargestellt. Es fällt auf, daß ein etwa 40 bis 50 msec dauernder Abschnitt zu Beginn der Depression umgekehrt worden ist. Das Gleichgewichtspotential für IPSP ist dabei überschritten worden. Der folgende Kurvenabschnitt zeigt eine Zunahme der Hyperpolarisation. Es kann sich

bei diesem Teil der Kurve also um kein IPSP durch Leitfähigkeitsänderung handeln.

Zweites Bild von oben: Gleiche Art der Darstellung wie unter erstem Bild. Reizintensität jedoch geringer als in Bild 1 und 3, so daß nur eine kurze Form der Depression entstand. Die künstliche Hyperpolarisation bewirkt wie bei Bild 1 und 3 dieser Reihe die Umkehr des ersten Teils der Depression. Der folgende Teil der Kurve zeigt unter künstlicher Hyperpolarisation eindeutig eine Umkehr. Für beide Abschnitte ist somit ein Gleichgewichtspotential überschritten worden, und zwar dasjenige für IPSP. Somit handelt es sich im ersten Abschnitt um ein IPSP und im zweiten Abschnitt um eine Disinhibition.

ist, und in noch deutlicherer Form in Abbildung 25 dargestellt ist. Derartige monosynaptische EPSP sind im zweiten Abschnitt der Depression jedoch nicht mehr identifizierbar. Dies mag als gewisser Hinweis dafür gelten, daß auch in den erregenden Zellen nach einem "burst" eine Depression der Aktivität auftritt, die als Ursache für die Disfazilitation anzusehen wäre. Zellen mit einem entsprechenden Entladungsmuster konnten bisher nicht gefunden oder zugeordnet werden.

Im Anschluß an die lange Depression folgt eine Fazilitation. Einzelheiten sind im Abschnitt zu finden, der die Antworten nach epicorticaler Reizung behandelt.

bb. Antidromer Reiz

Wie erwartet, ließ sich auch bei dieser Depressionsart nachweisen, daß sie mit einem zeitlich summierten IPSP beginnt. Wie auf der linken Seite von Abbildung 24 zu erkennen ist, sind die einzelnen IPSP-Stufen durch die stärkere Depolarisation verbessert dargestellt. Bei zunehmender künstlicher Hyperpolarisation (gleiches Bild, darüber liegende Kurven) nehmen sie an Amplitude ab, verschwinden bei Erreichen des IPSP-Gleichge-

wichtspotentials und sind nach Überschreiten dieses Potentialwertes deutlich in ihrer Position umgekehrt. Im Bild darunter ist durch photographische Summation mehrerer Kurven bei verschiedenen, künstlich eingestellten Membranspannungen, von der stärkeren Depolarisation bis zur stärkeren Hyperpolarisation reichend, dargestellt, daß sich das etwa 25 bis 30 msec dauernde erste Stück der Depression beim IPSP-Gleichgewichtspotential umkehren läßt.

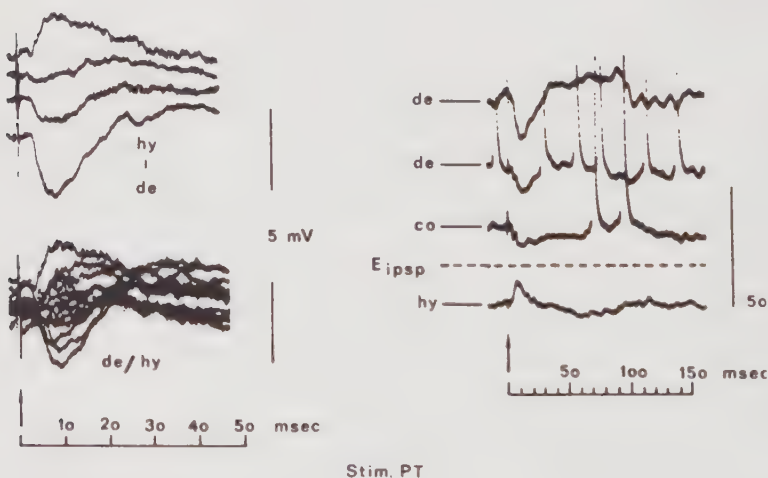


Abb. 24. Intrazelluläre Ableitungen aus Zellen des sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus anterior) der Katze. Evozierte Depression durch antidromen Reiz im Pyramidaltrakt (PT). Linke senkrechte Reihe: Registrierungen aus einer Pyramidenzelle, die einige Zeit nach Ableitebeginn nur noch wenig EPSP zeigte. Oberes Bild: Gleichzeitige Darstellung mehrerer Kurven mit künstlich veränderter Membranspannung, von künstlicher Depolarisation (unterste Kurve) bis zur künstlichen Hyperpolarisation mit Überschreiten des IPSP-Gleichgewichtspotentials (oberste Kurve) reichend. Die in der untersten Kurve deutlichen IPSP-Stufen, Zeichen einer repetitiven Entladung hemmender Inter-

neurone (siehe auch Abbildung 17), vermindern gleichsinnig mit dem Gesamt-IPSP ihre Amplitude und werden wie dieses nach Überschreiten des IPSP-Umkehrpotentials umgekehrt.

Unteres Bild: Photographische Summation von Kurven unter verschiedenen künstlichen Membranpotentialveränderungen zur Verdeutlichung der Umkehrbarkeit des Gesamt-IPSP beim IPSP-Gleichgewichtspotential. Die Dauer des Gesamt-IPSP beträgt 20 bis 30 msec; dabei scheinen nur 3 bis 4 Einzel-IPSP an der Bildung des Potentials beteiligt zu sein.

Rechte senkrechte Reihe: Verschiedene, künstlich eingestellte Membranpotentialwerte bei einem voll aktionstüchtigen Neuron. Kontrollableitung (co), zwei verschieden starke Depolarisationen (de) und eine Hyperpolarisation (hy) mit Überschreiten des IPSP-Gleichgewichtspotentials (E_{ipsp}). Die stärkere künstliche Depolarisation zeigt zu Beginn die wahrscheinliche Dauer des Gesamt-IPSP (etwa 30 msec). Es folgt eine Depolarisationswelle. Die während des Gesamt-IPSP in den anderen Kurven erscheinenden überlagerten Einzel-EPSP sind wegen der Nähe zum EPSP-Gleichgewichtspotential fast aufgehoben. Wegen der nur geringen Membranspannung ist auch der Aktionspotential-Mechanismus inaktiviert worden, so daß die Zelle nicht mehr entlädt. Die weniger starke Depolarisation zeigt eine Amplitudenzunahme der überlagerten EPSP und eine Amplitudenabnahme des Gesamt-IPSP und der Depolarisationswelle danach. Bei künstlicher Hyperpolarisation sind sowohl Gesamt-IPSP als auch die Depolarisationswelle umgekehrt. EPSP sind weiter mit erhöhter Amplitude dargestellt. Das Umkehrpotential für IPSP liegt zwischen den beiden Kurven "co" und "hy". Somit handelt es sich beim ersten Teil der Antwort um ein IPSP und beim zweiten Teil um eine Disinhibition, wobei in der Kurve "co" zu sehen ist, daß der erste Anteil nach dem IPSP bereits eine Überlagerung von Disinhibition und Disfazilitation darstellt.

Auf der rechten Seite von Abbildung 24 ist die Antwort einer Zelle abgebildet, die noch ihre volle Fähigkeit für EPSP besitzt. Der gesamte Depressionsvorgang ist abgebildet. Bei unbeeinflusstem Membranpotential (co) liegt bereits ein Stadium zwischen kurzer und langer Form der Depression vor. Bei stärkerer künst-

licher Depolarisation (obere "de"-Kurve) ist deutlich die Gesamtlänge des repetitiv summierten IPSP mit einer folgenden Depolarisationswelle zu sehen. Das EPSP-Gleichgewichtspotential ist noch nicht überschritten, da noch angedeutet EPSP dem IPSP überlagert zu erkennen sind. Die Depolarisationswelle dauert genau so lange wie die Hyperpolarisationswelle unter künstlicher Hyperpolarisation. Wie schon im vorherigen Abschnitt erwähnt, hat die Depolarisationswelle große Ähnlichkeit mit dem EEG in der erwähnten Abbildung von PURPURA und SHOFR (201) als Ausdruck der vermuteten Disinhibition. Die weniger starke Depolarisation läßt auch die Depolarisationswelle kleiner werden. Bei der stärkeren künstlichen Depolarisation ist übrigens der Aktionspotential-Mechanismus wegen der niedrigen Membranspannung bereits inaktiviert worden (106). Bei der Depolarisationswelle, die jenseits des IPSP-Gleichgewichtspotentials umgekehrt erscheinen muß es sich um eine Disinhibition handeln. Die Kontrollableitung (co) zeigt jedoch bereits eine Mischung von Disinhibition und Disfazilitation im ersten Teil der Depolarisationswelle. Dadurch verschiebt sich das Umkehrpotential etwas gegen Null Volt. Es stimmt nicht mehr mit dem für IPSP überein. Es liegt zwischen den Potentialen der Kurven "co" und "de".

Wie auch schon nach dem Reiz im Nucleus caudatus sind dem repetitiv summierten IPSP mehrere EPSP überlagert, wie im rechten Teil von Abbildung 24 deutlich erkennbar ist, jedoch nur während der ersten 30 bis 40 msec. Im nächsten Abschnitt wird auf diese Einzel-EPSP näher eingegangen werden.

cc. Epicorticaler Reiz

Auch nach epicorticalem Reiz besteht der Beginn der evozierten Depression aus einem repetitiv zeitlich summierten IPSP, wie

im linken Teil von Abbildung 25 erkennbar ist. Es ist in der Abbildung dargestellt, daß es sich wirklich um IPSP-Stufen handelt. Die ungefähre Dauer des Gesamt-IPSP beträgt 35 bis 40 msec. Für den Aufbau des zeitlich summierten IPSP werden offenbar nur die ersten 3 bis 6 Aktionspotentiale eines "burst" in Hemmzellen ausgenutzt.

Der mittlere Teil von Abbildung 25 zeigt auch für den epi-corticalen Reiz, daß die künstliche Hyperpolarisation nach Überschreiten des Umkehrpotentials für IPSP den zweiten Teil der langen Depression nicht umkehrt. Die Amplitude wird dabei nicht etwa verkleinert, wie man es annehmen müßte, wenn die künstliche Hyperpolarisation noch nicht ausreichend wäre, um diesen Teil der Depression umzukehren, sondern sie wird vermehrt. Dieser Befund spricht auch bei dieser Reizart für das Vorliegen einer Disfazilitation. Dabei muß unterstellt werden,

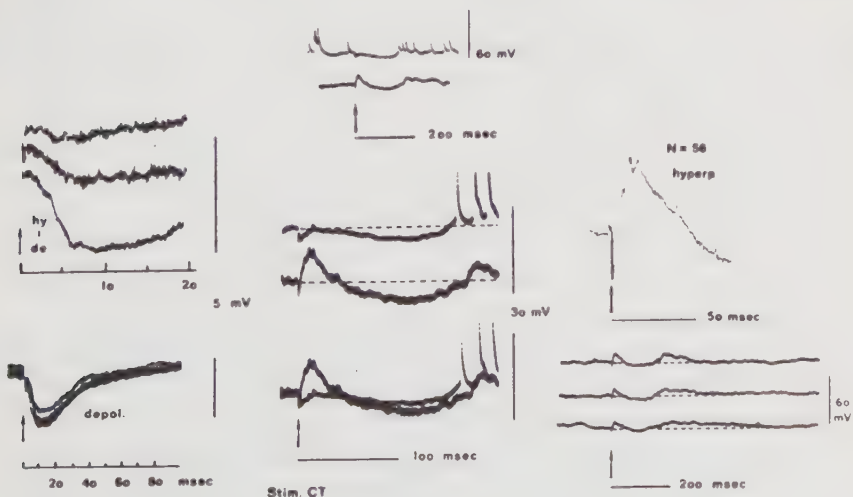


Abb. 25. Intrazelluläre Ableitungen aus Zellen des sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoides anterior) der Katze. Evozierte

Depression durch epicorticalen Reiz (CT).

Linke senkrechte Reihe, oberes Bild: Gleichzeitige Abbildung mehrerer Kurven mit künstlich veränderter Membranspannung, von Depolarisation (untere Kurve) zu Hyperpolarisation (obere Kurve) reichend. Die bei der unteren Kurve deutlich sichtbaren Einzel-IPSP verlieren bei zunehmender Polarisation an Amplitude.

Unteres Bild: Photographische Summation (10 Einzelkurven) zur Darstellung des Gesamt-IPSP bei künstlicher Depolarisation. 3 bis 4 Einzel-IPSP sind am Aufbau des etwa 30 bis 40 msec dauernden Gesamt-IPSP beteiligt.

Mittlere senkrechte Reihe, oberes Bild: Kleinere Darstellung der intrazellulären Ableitungen aus einer Pyramidenzelle mit voller Höhe der Aktionspotentiale. Antwort auf einen depressorischen epicorticalen Reiz mit langer Form der Depression (obere Kurve). Darunter ist die Ableitung unter künstlicher Hyperpolarisation mit -10 nA dargestellt. Das IPSP-Gleichgewichtspotential wurde überschritten.

Mittleres Bild: Größere Darstellung der beiden Kurven aus oberem Bild. Gestrichelte Linie markiert die Höhe des Ausgangspotentials vor dem Reiz zur Verdeutlichung der Umkehr des ersten Teils der Depression und der Hyperpolarisationszunahme des letzten Teils der Kurve. Deutlich sind während der künstlichen Hyperpolarisation die dem Gesamt-IPSP überlagerten monosynaptischen EPSP zu sehen. Sie haben durch künstliche Hyperpolarisation an Amplitude zugenommen.

Unteres Bild: Dieselben Kurven wie im mittleren Bild, allerdings wie in Abbildung 23 übereinanderprojiziert. Umkehr des Gesamt-IPSP und Hyperpolarisationszunahme sind dadurch noch deutlicher.

Rechte senkrechte Reihe, oberes Bild: Elektronische Summierung des ersten Teils der langen Depression unter künstlicher Hyperpolarisation entsprechend der Situation wie sie die untere Kurve des mittleren Bildes der mittleren senkrechten Reihe zeigt. Hier werden die überlagerten Einzel-EPSP besonders deutlich. Es handelt sich dem Zeitverlauf nach um monosynaptische EPSP. Das erste EPSP erscheint nach 8 msec, allerdings nicht in jedem Fall, so daß die Amplitude in der elektronischen Summierung kleiner ist als bei den folgenden EPSP. Sie erscheinen nach 12 und 15 msec. Ein weiteres deutlich hervorgehobenes EPSP tritt nach 30 bis 40 msec auf. Die Anzahl der summierten Einzelableitungen (56) ist angegeben.

Unteres Bild: Drei Beispiele gleicher Ableite- und Reizbedingungen bei künstlicher Hyperpolarisation (-10 nA). Die gestrichelten Linien markieren deutlich, daß nach Ende der Depression eine verschieden lange Fazilitation auftritt. Es handelt sich um eine reine Erregung, da die Amplitude dieser Depolarisationswelle gegenüber der Kontrollableitung zunimmt.

daß die Disinhibition gleichzeitig mit der Disfazilitation weiter besteht. Sie liegt bei schwächerem Reiz alleine vor, und es ist nicht anzunehmen, daß sie bei höherer Reizstärke verschwindet, da die Depression der Hemmzellen-Aktivität auch bei stärkeren Reizen bestehen blieb. Ein Gemisch von kompletter Disinhibition und kompletter Disfazilitation bedeutet das Fehlen des gesamten synaptischen Zustroms. Hierdurch wird das Membranpotential sicher auf einen Wert steigen, der über dem sogenannten "Ruhepotential" liegt (62,67).

Im mittleren Teil von Abbildung 25 ist deutlich die Überlagerung des Gesamt-IPSP durch die erwähnten Einzel-EPSP erkennbar. Die künstliche Hyperpolarisation läßt sie in der Amplitude größer erscheinen. Sie werden sicher auch zum Teil die Amplitude des umgekehrten IPSP erhöht haben. Jedoch hat zumindest das dritte dieser monosynaptischen (entsprechender Zeitverlauf) EPSP nicht mehr zur Amplitude beigetragen. Es tritt etwa 15 msec nach IPSP Beginn auf und bewirkt keine weitere Amplitudenzunahme. In der Kurve der elektronischen Summierung ist dies besonders deutlich erkennbar. Die drei ersten abgrenzbaren EPSP haben einen Abstand von 3 bis 4 msec untereinander. Das erste dieser EPSP ist nach 8 msec nachweisbar; allerdings nicht in jedem Fall. Vorher ist kein EPSP zu erkennen. Dieser EPSP-Gruppe folgt im Abstand von 30 bis 40 msec nach Depressionsbeginn ein weiteres sehr konstant erscheinendes monosynaptisches EPSP, wie

dies die elektronische Summierung verdeutlicht. Diese EPSP-Gruppen treten auch nach antidromem und nach Reiz im Nucleus caudatus auf, allerdings weniger deutlich. Diese Gruppen sind auch schon verschiedentlich beschrieben worden (46,191). Im zweiten Teil der langen Depression konnten derartig abgrenzbare und regelmäßig auftretende EPSP nie gesehen werden.

Im rechten Teil von Abbildung 25 ist unterhalb der elektronischen Summierung ein weiterer konstanter Effekt bei der langen Form der Depression abgebildet. Sowohl bei unbeeinflusstem Membranpotential als auch bei künstlicher Hyperpolarisation schließt sich an die lange Form der Depression eine Depolarisation an. Diese Depolarisation wird durch künstliche Hyperpolarisation verstärkt, was sie als reine Erregung ausweist. Sie kann bis zu 500 msec andauern. Eine ähnliche späte Fazilitation wurde an der Renshawzelle (50) gefunden, die dort als verspätete Transmitterwirkung angenommen wurde. Auch bei den von uns beobachteten hemmenden Zwischenneuronen im Cortex (siehe Abbildung 17) wurde eine solche späte Potentiation gefunden. Ebenfalls wurde in Neuronen des Nucleus ruber nach Kleinhirn-Reizung dieser Effekt gesehen (241). Im Anschluß an eine Disfazilitation konnte im Nucleus ruber die späte Fazilitation eindeutig als neuronaler Effekt erklärt werden. Entsprechend der Depolarisationswelle konnten wir im Anschluß an eine Depression eine Frequenzzunahme der spontanen Entladungsrate beobachten. Dieser Effekt wurde auch kürzlich nach Reizung im ventrolateralen Thalamusgebiet in Pyramidenzellen gesehen (146,159).

b. Die evozierte Potentiation während einer Depression und ihre Komponenten

Auch die einem potentiatorischen Reiz folgende Antwort während einer Depression läßt sich durch die künstliche Veränderung des Membranpotentials gut analysieren.

Wird der potentiatorische Reiz im zweiten Abschnitt der Depression gegeben (siehe Abbildung 26), so ist nach entsprechender Latenzzeit eine Depolarisationswelle die Folge. Die künstlicher Hyperpolarisation erhöht die Amplitude und die Steilheit dieser Depolarisation. Der Anstieg verläuft über eine Dauer von

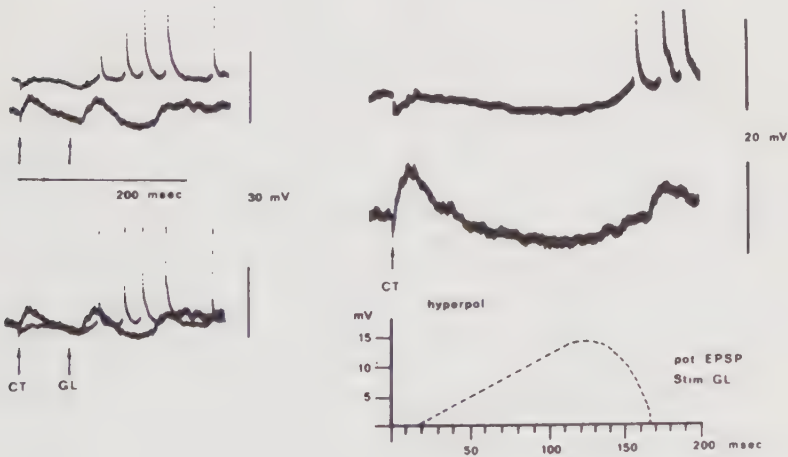


Abb. 26. Intrazelluläre Ableitungen aus einer Pyramidenzelle des sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus anterior) der Katze. Antwort auf depressorischen, epicorticalen (CT) Reiz und potentiatorischen Reiz im Corpus geniculatum laterale (GL) unter normalen Ableitebedingungen und bei künstlicher Hyperpolarisation durch 10 nA mit Überschreiten des IPSP-Gleichgewichts potentials.

Linke senkrechte Reihe: Im oberen Bild sind beide Ableitearten untereinander, im unteren Bild übereinander projiziert. Das IPSP ist umgekehrt unter der künstlichen Hyperpolarisation, die Depolarisation nach dem potentiatorischen Reiz ist in der Amplitude und Steilheit erhöht. Deswegen handelt es sich bei der Depolarisation um eine reine Erregung. Der folgende depolarisierte Abschnitt der normalen Registrierung ist durch die künstliche Hyperpolarisation umgekehrt, deswegen muß es sich dabei um Disinhibition handeln.

Rechte senkrechte Reihe: Schematische Darstellung der Amplitude des potentiatorischen, polysynaptischen EPSP während der Depression, in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen Beginn des IPSP und Beginn des EPSP. Darüber sind mit gleichem Zeitmaßstab normale Registrierung und Ableitung unter künstlicher Hyperpolarisation zum Vergleich abgebildet. Die untere Kurve wurde durch Mittelung vieler Reizerfolge einer Zelle gewonnen.

10 bis 15 msec. Es handelt sich somit um ein polysynaptisches EPSP. Während in der normalen Registrierung nach der potentiatorischen Depolarisation das Membranpotential weiterhin depolarisiert bleibt oder sogar noch für 50 bis 60 msec eine geringe zusätzliche Depolarisation erfährt, tritt unter künstlicher Hyperpolarisation mit Überschreiten des IPSP-Gleichgewichtspotentials eine Umkehr des Abschnitts nach dem polysynaptischen EPSP ein. Es handelt sich deswegen dabei um eine Disinhibition. Diese Vorgänge sind für die Reizkombination epicorticaler Reiz (depressorisch) und Corpus geniculatum laterale-Reiz (potentiatorisch) in Abbildung 26 dargestellt. Der gleiche Effekt konnte auch für die Kombination epicorticaler Reiz (depressorisch) und Nucleus caudatus-Reiz (potentiatorisch) und für die Kombination Nucleus caudatus-Reiz (depressorisch) und epicorticaler Reiz (potentiatorisch) nachgewiesen werden.

Wurde der Abstand beider Reize zu groß, und fiel die mögliche Disinhibition nicht mehr in den Bereich der wahrscheinlichen

Depression, so konnte es unter der künstlichen Hyperpolarisation nicht mehr zu einer Hyperpolarisation kommen. Die Disinhibition fand also nicht mehr statt.

Wurde der Abstand beider Reize verringert, so verringerte sich die potentiatorische Wirksamkeit. Abbildung 27 zeigt diesen Vorgang bei unbeeinflusstem Membranpotential und bei künstlicher Hyperpolarisation. Nach Unterschreiten einer Grenze, die etwa bei 100 msec liegt, verringerte sich die Amplitude des dem potentiatorischen Reiz folgende polysynaptische EPSP. Bei einem Abstand von etwa 15 msec zwischen Beginn der Depression und dem Beginn des EPSP, war dieses praktisch nicht mehr nach-

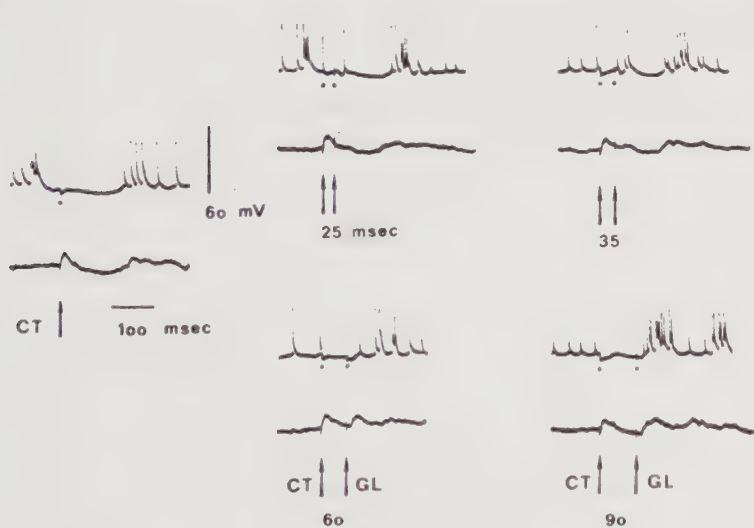


Abb. 27. Intrazelluläre Registrierung aus einer Pyramidenzelle des sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus anterior) der Katze, mit Darstellung der Interaktion von depressorischer Antwort durch epicorticalen Reiz (CT) und potentiatorischer Antwort durch Reiz im Corpus geniculatum laterale (GL) bei verschiedenen Reizabständen unter normalen Ableitebedingungen und unter

künstlicher Hyperpolarisation (untere Kurven, ohne Aktionspotentiale). Der injizierte Strom betrug -10 nA. Das IPSP-Gleichgewichtspotential wurde überschritten. Links sind die Kontrollableitungen ohne Potentiation abgebildet. Die Reizabstände sind in msec angegeben. Entsprechend der schematischen

Darstellung in Abbildung 26 nimmt die Amplitude des polysynaptischen EPSP bei geringer werdenden Reizabständen ab und die Wirksamkeit des Reizes verringert sich.

weisbar. Die Wirksamkeit des potentiatorischen Reizes verminderte sich entsprechend, wie in Abbildung 27 zu sehen ist.

Bei Mittelung vieler Reizerfolge einer Zelle ergibt sich für die Amplitude des polysynaptischen EPSP bei Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen Beginn der Depression und Beginn des EPSP eine Kurve, wie sie in Abbildung 26 schematisch dargestellt ist. Diese Kurve entspricht etwa dem Verlauf, wie ihn J.D.SCHLAG 1966 (216) für die Potentiation seines "A-response" bei extrazellulärer Faserableitung im Pyramidaltrakt gefunden hatte. Es wurde dabei im Cortex und im Thalamus gereizt. Die Abnahme der Amplitude des polysynaptischen EPSP läuft auch etwa parallel mit der Rückbildung der durch das initiale IPSP hervorgerufenen Leitfähigkeitserhöhung. D.A.POLLEN und H.D.LUX (191) fanden 1966 als Folge des IPSP nach antidromer Reizung in Pyramidaltraktzellen der Katze eine starke Membranwiderstandserniedrigung, die nach 100 msec rückgängig gemacht war. Wie schon vorne beschrieben, ist es im ersten Teil der Depression fast unmöglich, eine Potentiation auszulösen, die nicht doch noch in eine Depression übergeht. Bei Reizabständen von weniger als 10 msec ist nicht einmal eine kurze Potentiation zu erreichen. SCHLAG (216) hatte jedoch in diesem Abschnitt bei extrazellulären Ableitungen (wie eben beschrieben) eine sogenannte "frühe Potentiation" seiner "S-Welle" finden können. Ob es sich bei seinen und unseren

Befunden jedoch um ähnliche Mechanismen handelt, kann nicht gesagt werden.

Wie die Abbildungen 18,19,20 und 22 zeigen, fällt der potentiatorische Reiz bei der kurzen Form der Depression (PT) in das abklingende IPSP, so daß es mehr oder weniger kurzgeschlossen wird. Im zweiten Teil der kurzen Depressionsform liegt, wie die künstliche Hyperpolarisation zeigt, eine Disinhibition vor. Die Entladungsschwelle ist bereits erreicht, und ein potentiatorischer Effekt ist deswegen nicht erkennbar. Im ersten Teil der Antwort kann er wegen des abklingenden IPSP offenbar nur dann wirken, wenn er auf eines der superponierten EPSP trifft. Im ersten Teil des IPSP ist die Leitfähigkeit der Membran so stark erhöht, daß keine Potentiation auftreten kann.

D. Diskussion

Die Untersuchungen bringen erstmalig wichtige Befunde zum Wesen und über die Mechanismen von Hemmungsvorgängen in corticalen Neuronen. Bisher wurde angenommen, daß es sich bei der kurzen und der langen Depressionsform der Aktivität corticaler Nervenzellen ausschließlich um IPSP-Vorgänge durch Leitfähigkeitserhöhung handelt. Dabei wurden zwei mögliche Mechanismen diskutiert. Einerseits wurde eine verlängerte Transmitterwirkung (62,254) für das Überdauern eines IPSP vermutet, andererseits versuchte man die erhebliche Dauer von Hemmphasen durch eine polysynaptische Tätigkeit der hemmenden Strukturen zu erklären (62), etwa im Sinne einer räumlich-zeitlichen Summierung. Beweise hat es für die beiden Möglichkeiten jedoch nicht gegeben. Experimente mit künstlicher Hyperpolarisation der Membran haben zwar eine Umkehr eines IPSP zeigen können (17,46,¹¹⁷201), jedoch gelang dies unzweideutig nur für den ersten Teil der langen Depression. In diesem Abschnitt konnten auch überlagerte EPSP beobachtet werden (46,201). Für den zweiten Teil der langen Depression ^{fehlen} dagegen eindeutige Angaben. In einer Veröffentlichung von D.P.PURPURA und R.J.SHOFER aus dem Jahre 1964 ist allerdings bereits eine Abbildung enthalten, die im Massenpotential der Cortexoberfläche (EEG) und in einer Ableitung unter künstlicher Hyperpolarisation der Membran Zeichen von Anteilen des zweiten Teils einer Depression erkennen läßt (201). Die Autoren waren auf diesen Befund allerdings nicht näher eingegangen.

1. Unspezifität von Depression und Potentiation

Unsere Untersuchungen zeigen, daß sowohl die Depression als auch die Potentiation weitgehend unspezifische Vorgänge an

Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze sind. Man kann wohl annehmen, daß die im sensomotorischen Cortex beobachteten Verhältnisse auch für andere corticale Abschnitte des Katzenshirns gelten. So sind die mit intrazellulärer Ableitetechnik gefundenen Hemmphasen (44) am optischen Cortex denjenigen am sensomotorischen Cortex weitgehend ähnlich. Außerhalb des sensomotorischen Cortex wurden jedoch mit intrazellulärer Ableitetechnik potentiatorische Effekte bisher nicht geprüft.

Bei unseren Untersuchungen stellte sich heraus, daß unabhängig vom Reizort die einzelnen Komponenten der Depression auftreten. Eine Ausnahme scheint die durch antidrome Reizung ausgelöste Depression darzustellen. Sie tritt - im Gegensatz zu den anderen Depressionsarten - fast ausschließlich in kurzer Form auf. Wie jedoch die Experimente mit künstlicher Veränderung der Membranspannung zeigten, entspricht diese Depressionsart den Antworten anderer Reizorte bei schwächerem Reiz. Möglicherweise ist die Ankoppelung von Hemmzellen bei antidromer Aktivierung besser als die von erregenden Zellen. Oder die Intensität dieser besonderen Afferenzimpulse bleibt hinter den Stärken der anderen Erregungen zurück.

Auch die Potentiation während einer Depression entsteht unabhängig vom Reizort. Bei der Plazierung im zweiten Abschnitt der Depression scheint nur wichtig zu sein, daß der im Cortex eintreffende wirksame Effekt so stark ist, daß er allein höchstens eine kurze Form der Depression auslösen würde. Ist er zu stark, wird eine erneute Depression bewirkt (siehe auch 116, 117). Allerdings kommt es vor der neuen Depression meist zu einer kurzen Potentiation. Im ersten Abschnitt der Depression wirkt dem potentiatorischen Erfolg eines Reizes die durch das IPSP bewirkte

Leitfähigkeitserhöhung (191) entgegen. Die Potentiation wird offenbar durch die dem IPSP überlagerten EPSP begünstigt. Ihre Bedingungen zur Auslösung sind zwar eingeschränkt, aber auch im ersten Teil der Depression wurde kein reizort-spezifisches Verhalten beobachtet.

Es läßt sich also sagen, daß die Depression nur abhängig von der Intensität der afferenten Impulse ist, nicht aber vom Reizort. Dasselbe läßt sich für die Potentiation feststellen. Nur abhängig von der Stärke der afferenten Zuströme und dem zeitlichen Verhältnis zum conditionierenden Reiz, ist die Potentiation ein unspezifischer Vorgang. Diese Ansicht wurde bereits kürzlich von uns geäußert (245).

Da beide Vorgänge recht unspezifisch zu sein scheinen, ist es auch für die weitere Analyse der beteiligten Mechanismen möglich, bei den verschiedenen Reizorten ähnliche funktionelle Abläufe an ähnlichen Strukturen anzunehmen. Die wesentlichen Elemente zur Durchführung dieser Vorgänge scheinen auch im Cortex selbst vorhanden zu sein. Dies ergibt sich aus Experimenten mit chronisch isoliertem Cortex. Es waren zwar alle Afferenzen und alle Efferenzen abgetrennt, jedoch blieb die Blutversorgung erhalten. Es wurden mit intrazellulärer Ableitetechnik im isolierten Cortex weiterhin IPSP beobachtet (254). Mit extrazellulärer Technik (216) und mit intrazellulären Ableitungen (13,85) wurden am isolierten Cortex weiterhin Depressionen und Potentiationen beobachtet. Auch nach unseren Untersuchungen kann man annehmen, daß die das zeitlich summierte IPSP erzeugenden Zellen und diejenigen der initialen EPSP im Cortex selbst liegen. IPSP erzeugende Zellen konnten wir ableiten. Diese Zellen zeigen auf Grund von Latenzzeitvergleichen ihre enge Koppelung an Pyramidenzellen. Wenn Hemmzellen und Erregungszellen direkt

im Cortex liegen, ist auch der wesentliche Teil von Disinhibition und Disfazilitation ein corticaler Bestandteil.

2. Komponenten von Depression und Potentiation

Die Depression beginnt nach entsprechender Latenzzeit bei der kurzen und der langen Form mit einem zeitlich summierten IPSP als Folge synchroner repetitiver Entladungen mehrerer Hemmzellen, die auf eine Pyramidenzelle konvergieren. Die Dauer des IPSP ist offenbar von der Anzahl der beteiligten Einzel-IPSP abhängig. Die volle Anzahl der Aktionspotentiale eines "burst" der Hemmzellen wird offensichtlich nicht ausgenutzt. Es sei denn, man nimmt an, daß der Rest keine Potentialänderung, wohl aber noch eine Leitfähigkeitserhöhung verursacht. Jedenfalls zeigen extra- und intrazelluläre Ableitungen von vermeintlichen Hemmzellen, daß mindestens 10 Aktionspotentiale zu einem "burst" gehören, während am Aufbau des repetitiv aufgebauten IPSP nur 3 bis 6 Einzel-IPSP beteiligt sind. Diese Verhältnisse entsprechen denen am Motoneuron bei Wirkung der Renshawzellen (50,63, 209) und denen im Hippocampus bei der Wirkung der Korbzellen auf Pyramidenzellen (13).

Im Gegensatz zu früheren Annahmen (46,62) ist auf Grund unserer Untersuchungen festzustellen, daß das IPSP nicht die gesamte Dauer der langen Depression einnimmt. Es trägt nur zum ersten Teil der Depression bei. Bei der kurzen Form der Depression kann jedoch die IPSP-Dauer mit der Depressionsdauer übereinstimmen. Beginnende Disfazilitation kann jedoch auch hier die Depression über das IPSP hinaus verlängern, obgleich die Disfazilitation häufig schwellenartig in ganzer Dauer einsetzte.

Die während des summierten IPSP auftretenden EPSP können wohl als Entsprechung zu den am Aufbau beteiligten Einzel-IPSP angesehen werden. Dies gilt zumindest für die erste Gruppe, bei der nach ziemlich regelmäßigen Intervallen von 3 bis 4 msec monosynaptische EPSP auftreten. Hier muß von rekurrenter Erregung gesprochen werden. Anhaltspunkte für rekurrente Erregung wurden im Hippocampus (147) und im Neocortex (22a,237) gefunden. Die späten EPSP (30 bis 40 msec Latenz) mögen ebenso wie die erste Gruppe noch Zeichen einer "burst"-Entladung einer erregenden Zelle sein. Dabei muß man annehmen, daß die dazwischen^w liegenden EPSP wegen der hohen Leitfähigkeit der Membran kurzgeschlossen wurden. Nachdem die erste Gruppe nicht eliminiert wurde, scheint dies weniger wahrscheinlich zu sein. Anhaltspunkte für andere mögliche Mechanismen gibt es jedoch noch nicht. Diese EPSP-Gruppen wurden schon verschiedentlich beobachtet (46,201). Sie sollen ihren Niederschlag im Cortexsummenpotential (EEG) haben. (46). So ist möglicherweise auch die von anderen Autoren (114, 115) beschriebene zweite positive Welle des "evoked potentials" im Cortexsummenpotential Ausdruck des späten EPSP. Es tritt zur selben Zeit wie die EEG-Welle auf.

Die EPSP im ersten Teil der Depression scheinen offenbar nur ein Nebenprodukt des Reizes zu sein. Sie greifen in den Depressionsvorgang jedenfalls nicht entscheidend ein. Nur das späte EPSP (30 bis 40 msec Latenz) ist möglicherweise bei der kurzen Form der Depression nach antidromem Reiz die Ursache dafür, daß trotz erhöhter Leitfähigkeit der Membran (191) ein potentiatorischer Reiz wirksam werden kann.

Weiter ist festzustellen, daß hemmende und erregende Zellen weitgehend parallel geschaltet sind, da gleich zu Beginn der Depression sowohl EPSP als auch IPSP auftreten.

Ob nun Einzel-IPSP und Einzel-EPSP während des zeitlich summierten IPSP auf Grund streng rekurrenter (Rückwärts-Hemmung und -Bahnung) oder parallel (Vorwärts-Hemmung und -Bahnung) ablaufender Vorgänge entstehen, ist auf Grund unserer Resultate nicht zu entscheiden. Eine Kombination aus beiden Mechanismen ist immerhin möglich.

Bei stärkeren afferenten Impulsen tritt im Anschluß an das 30 bis 40 msec dauernde IPSP für den Rest der langen Form der Depression offenbar vorwiegend eine Disfazilitation in Kraft. Dies ergibt sich hierbei eindeutig aus den Ableitungen bei künstlicher Hyperpolarisation der Membran. Die Amplitude der Hyperpolarisation wird nämlich mit zunehmender Polarisation der Membran vergrößert. Allerdings muß als weitere Möglichkeit auch das Vorliegen einer Hyperpolarisation auf Grund eines aktivierten Na^+ -Pumpen-Mechanismus in Betracht gezogen werden. Dieser Mechanismus ist, wie schon oben erwähnt, noch nicht häufig und vor allem noch nicht bei Wirbeltieren angetroffen worden (172, 173, 174, 185). Bedenkt man allerdings, daß der relativ schwache potentiatorische Reiz gerade in dem zweiten Abschnitt der Depression wirksamer ist, so fällt es schwer hier aktive Hemmmechanismen wie die Na^+ -Pumpe anzunehmen. Auch die über 40 msec dauernde Leitfähigkeitserhöhung der Membran (191) ist nur auf Grund einer Disfazilitation nicht erklärbar. Eigene Membranwiderstandsmessungen haben begonnen und werden in diesem Bereich Klärung bringen können. Das bis zu 100 msec dauernde Abklingen der Leitfähigkeitserhöhung wird auch durch unsere Befunde bestätigt. Das polysynaptische EPSP der Potentiation verhält sich hinsichtlich seiner Amplitude völlig parallel zum sich wieder erhöhenden Membranwiderstand. Es ist dabei festzuhalten, daß die vorhandene Widerstandserniedrigung das Auftreten dieses

EPSP nicht verhindern kann. Nach 50 bis 60 msec ist^{es} meist so stark, daß es eine volle Potentiation hervorruft. Dieser potentiatorische Reiz (z.B. im Corpus geniculatum laterale) ist nur so stark, daß er alleine gegeben allenfalls ein sehr kurzes IPSP bewirkt. Unterstützend wirkt hierbei sicher der vorhandene disinhibitorische Mechanismus. Man kann also unterstellen, daß zwar recht schwache Reize erregend wirken, daß aber offenbar der interne erregende Zustrom abgeschnitten ist, daß also eine Disfazilitation vorliegt. Bei gleichzeitig vorliegenden abklingenden Vorgängen des ersten Teils der Depression muß man für den zweiten Teil vorwiegend ein Fehlen von erregendem Zustrom, eine Disfazilitation annehmen. Bereits früher gab es Vermutungen (149,150,180,216), daß Depression in Cortexzellen durch eine Disfazilitation bedingt sein könnte. Ein ähnlicher Mechanismus wurde kürzlich mit intrazellulärer Ableitetechnik und künstlicher Veränderung des Membranpotentials in Zellen des Nucleus ruber bei Reizung des Kleinhirns beobachtet (241).

Bei der kurzen Form der Depression folgt auf das IPSP eine Disinhibition, wie eindeutig aus unseren Ergebnissen hervorgeht. Auch dieses Phänomen wurde im Anschluß an ein IPSP kürzlich in Neuronen des Deiterschen Kerns bei Reizung der Kleinhirnrinde gefunden (120). Schon in einer Abbildung von D.P.PURPURA und R.J.SHOFER (201) ist bei Reiz im Thalamus in einer Cortexzelle im Anschluß an ein IPSP unter künstlicher Hyperpolarisation ein Zeichen einer Disinhibition erkennbar. Auf diese Abbildung hatte auch schon J.D.SCHLAG (216) hingewiesen.

Dem IPSP der kurzen Form der Depression folgt offenbar "nur" eine Disinhibition, während bei der langen Form gleichzeitig eine Disinhibition und eine Disfazilitation vorliegen. Dabei kommt die Disfazilitation zur Wirkung, da eine Disinhibition

nur potentiatorisch wirken kann, wenn genügend erregende Zuflüsse vorhanden sind. Diese sind aber gerade durch die Disfazilitation unterbrochen. Die Experimente mit Anwendung unterschiedlicher Reizstärke lassen deutlich werden, daß für den Mechanismus der Disinhibition eine niedrigere Auslöseschwelle als für denjenigen der Disfazilitation vorliegt. Aus dem schwellenartigen und sprunghaften Charakter des Übergangs zwischen kurzer und langer Depressionsform läßt sich vermuten, daß eine der Disfazilitation entsprechende Depression in erregenden Zellen plötzlich einsetzt. Dies würde auch gegen das Vorliegen einer Na^+ -Pumpe sprechen. Es ist nämlich kaum denkbar, daß dieser Mechanismus derartig plötzlich einsetzt.

Im Anschluß an die lange Form der Depression tritt eine länger dauernde Erregung auf. Ein ähnlicher Effekt wurde an der Renshawzelle gefunden (50). Dort wird dafür eine verlängerte Transmitterwirkung verantwortlich gemacht. Auch an den von uns registrierten, hemmenden corticalen Zwischenneuronen tritt dieser Effekt auf. Jedoch können wir über den auslösenden Mechanismus keine Angaben machen. In Zellen des Nucleus ruber wurde nach Kleinhirnstimulation ebenfalls eine späte Fazilitation beobachtet (241). Sie konnte auf Grund neuronaler Verknüpfungen erklärt werden. Die auch von uns festgestellte Frequenzzunahme der spontanen Entladungen während der späten Fazilitation entspricht einer kürzlich (146) mit extrazellulärer Ableitetechnik beobachteten Frequenzsteigerung der Entladungen in Zellen des motorischen Cortex bei Reizung im ventrolateralen Thalamusbereich im Anschluß an eine Depression.

Der Beginn der Potentiation im zweiten und wohl auch im ersten Teil der Depression ist entgegen Vermutungen von J.D.

SCHLAG (216) keine Disinhibition sondern eine reine Erregung. Wichtig ist, daß der potentiatorische Reiz alleine verabreicht zwar eine Depression bewirken kann, während der Depression dagegen nur eine Erregung. Nach Abklingen des EPSP tritt wie bei der kurzen Form der Depression eine Disinhibition auf. Sie wird aber möglicherweise nicht vom depressorischen Reiz erzeugt, sondern ist noch die Folge des ersten Reizes. Die Disfazilitation des ersten Reizes wurde hingegen durch die Potentiation aufgehoben. Erst nach dem potentiatorischen EPSP bestätigt sich SCHLAGs Vermutung (216), daß die Potentiation durch einen disinhibitorischen Mechanismus hervorgerufen sei.

3. Wahrscheinlicher Mechanismus zur Auslösung von Depression und Potentiation

Folgende Vorgänge können auf Grund unserer Befunde angenommen werden:

a. Depression

1. Während ein zeitlich summiertes IPSP durch entsprechend schnell repetitiv feuernde Hemmzellen aufgebaut wird, gelangen auch ähnlich schnell auftretende monosynaptische EPSP zur Darstellung. Sie haben aber keine potentiatorische Wirkung. Es muß vermutet werden, daß die erregenden Zellen den elektrischen Reiz in ähnlicher Weise mit einem "burst" beantworten wie die Hemmzellen und daß beide Zellgruppen parallel erregt werden und die hemmende Wirkung der Hemmzellen sich nicht auf die erregenden Interneurone erstreckt.
2. Noch während der Rückbildung des Gesamt-IPSP kommt das Ende des "burst" in der Hemmzelle. Danach tritt eine Depression in der Hemmzelle auf. Hierbei ist eine Disfazilitation als mögliche Ursache in Betracht zu ziehen. Allerdings muß auch hier an die

elektrogene Na^+ -Pumpe gedacht werden, zumal dieser Vorgang gerade im Anschluß an hochfrequente Entladungsserien auftreten kann (172,173). Die Depression in Hemmzellen hat in Pyramidenzellen eine Disinhibition zur Folge.

3. Bei höherer Reizintensität erfolgt in erregenden Zellen, offenbar im Anschluß an einen "burst", ebenfalls eine Depression. Ob diese Depression auf eine Disfazilitation oder eventuell auf eine elektrogene Na^+ -Pumpe zurückzuführen ist, kann auf Grund unserer Befunde nicht gesagt werden. Die Folge der Depression ist in Pyramidenzellen eine Disfazilitation. Der Schwellencharakter läßt eine Unlinearität des Systems vermuten.

4. Im Anschluß an die lange Form der Depression tritt eine längere späte Fazilitation auf. Will man nicht annehmen, daß die Verzögerung dieses Effektes durch eine verlängerte Transmitterwirkung zustande kommt, so erscheint es jedenfalls notwendig, daß während der späten Fazilitation ein möglicher hemmender Einfluß auf erregende Zellen vermindert wird. Das heißt, daß an der erregenden Zelle eine Disinhibition vorliegt. In welchen möglichen Hemmzellen jedoch so eine späte Depression auftritt, ist unbekannt. Entsprechende Entladungsmuster oder postsynaptische Potentiale sind bisher nicht registriert worden. Eine direkte Erregung ohne Beteiligung eines Hemmvorgangs erscheint allerdings weniger wahrscheinlich, da eine Speicherung eines erregenden Einflusses über so lange Zeiten, selbst unter Annahme extrem langer Wege und besonders langsam leitender Fasern, kaum möglich erscheint.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß an der Depression folgende Mechanismen beteiligt sind: ein IPSP auslösender Hemmmechanismus, danach folgend ein disinhibitorisch wirkender Mechanismus bei schwächerer Erregung und kombiniert damit bei

stärkerer Erregung ein disfazilitatorischer Mechanismus. Im Anschluß an die lange Depression erfolgt eine späte Fazilitation, deren auslösender Mechanismus unbekannt ist. In Abbildung 28 ist ein mögliches Schaltschema dargestellt. Es berücksichtigt,

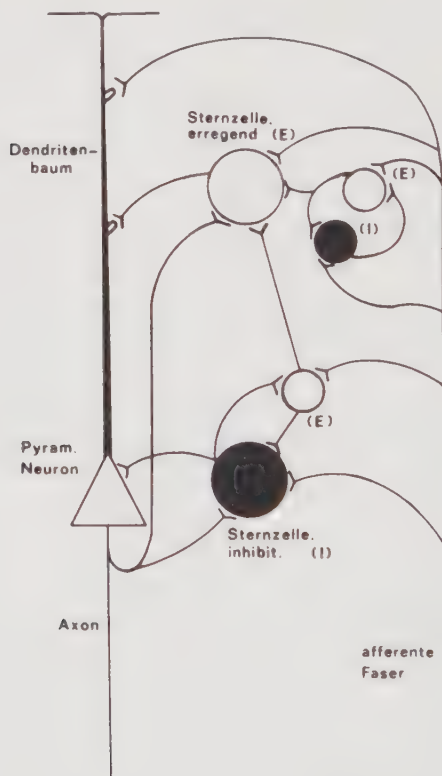


Abb. 28. Schema der postulierten Neuronenverbindungen einer Pyramidenzelle zur Erklärung von Hemmung, Disinhibition und Disfazilitation. Hemmende Neurone schwarz, erregende Neurone weiß.

Als vorhanden können folgende Elemente gelten: die Pyramidenzelle; das hemmende Neuron mit afferenter, kollateraler und rekurrenter Aktivierung; das erregende Neuron mit gleichem

Aktivierungsschema. Weitere Interneurone (2erregende und 1 hemmendes) müssen postuliert werden, um die nachgewiesene Depression in der Hemmzelle und die wahrscheinliche Depression in der erregenden Zelle zu erklären. Die abgebildete afferente Faser soll die Afferenz für den wirksamen depressorischen und den potentiatorischen Reiz und für die Hintergrunderregung symbolisieren. Bei antidromer und epicorticaler Reizung kommen die Zuflüsse über Axonkollateralen oder direkt zur Zelle. Mögliche, rein hemmende Zuflüsse wurden nicht berücksichtigt. Durch die Kombination einer Hemmzelle mit einer erregenden Zelle ist eine Disfazilitation möglich. Dies^{es} Prinzip wird auf die Hemmzelle angewendet. Die erregende Zelle hat ein gleiches Hilfsystem zur Verfügung, um die höhere Schwelle zu erklären. Es müssen dann beide Kombinationen einwirken, wobei die Kombination an der erregenden Zelle eine höhere Schwelle besitzt. Bei antidromer Erregung wird die Kombination an der erregenden Zelle offenbar nicht direkt oder nur schwer erreicht. So ist auch bei dieser Art der Reizung das seltene Auftreten von Disfazilitation erklärbar. Die Potentiation setzt direkt durch afferente Erregung am Dendritenbaum ein, während Hemmzelle und erregende Zelle sich noch in Depression befinden. Die Depression der erregenden Zelle wird durch den potentiatorischen Reiz jedoch überwunden. Unberücksichtigt blieb die gegenseitige kollaterale Beeinflussung von Pyramidenzellen und ihrer Systeme.

daß es hemmende und erregende Interneurone gibt und daß in hemmenden Neuronen als Ursache für eine Disinhibition in Pyramidenzellen eine Depression auftritt. Eine postulierte Depression in erregenden Zellen wäre die Ursache für die Disfazilitation in Pyramidenzellen. - Die späte Fazilitation blieb hier unberücksichtigt. Bei ihr ist der neuronale Mechanismus nicht eindeutig genug erkennbar.

b. Potentiation

1. Die Potentiation beginnt in jedem Falle mit einem polysynaptischen EPSP. Sie ist während des Aufbaus des initialen IPSP

nicht auslösbar. Auch während des Abfalls des IPSP ist die Wahrscheinlichkeit nur gering. Jedoch kommen hier die vorhandenen EPSP offenbar unterstützend zur Hilfe. Dieser erregende Zustrom kann in manchen Fällen sogar so stark sein, daß er nicht nur einen potentiatorischen Reiz unterstützt, sondern daß sogar ohne Reiz eine kurzzeitige Fazilitation eintritt. Die Amplitude des durch den zweiten Reiz bewirkten polysynaptischen EPSP und somit auch die Wahrscheinlichkeit einer Potentiation nimmt entsprechend der sich verringernden Leitfähigkeit der Membran zu (191).

2. Nach dem potentiatorischen polysynaptischen EPSP folgt meist eine Phase von Disinhibition. Der potentiatorische Reiz, der außerhalb der Depression eine kurze Form der Depression bewirken kann, trifft während der Depression (zweiter Teil) auf die vorhandene Disinhibition und auf die Disfazilitation. Die Disfazilitation wird offenbar leichter überwunden, die Disinhibition besteht weiterhin und wird durch den potentiatorischen Reiz nicht unterbrochen, sodaß es zu keinem IPSP kommt. Die Erregung, deren Folge das polysynaptische EPSP ist, wird möglicherweise direkt auf die Pyramidenzelle übertragen. Die Hemmzelle tritt dabei nicht in Aktion. Für die folgende Disinhibition ist dann offenbar die Disfazilitation überwunden worden, die Disinhibition jedoch nicht. Um eine neu ausgelöste Disinhibition kann es sich nicht handeln, da der potentiatorische Reiz kein IPSP bewirkt; denn erst im Anschluß an ein IPSP in der Pyramidenzelle d.h., im Anschluß an den "burst" in der Hemmzelle ist eine neu gestartete Disinhibition denkbar. Diese Vorgänge sind allerdings nur im zweiten Teil der Depression möglich. d.h., dann, wenn die abklingende Leitfähigkeitserhöhung des initialen IPSP bereits in der Pyramidenzelle eine Erregung passie-

ren läßt. Dem Erfolg eines potentiatorischen Reizes im ersten Teil der Depression wirkt bei der Entstehung des polysynaptischen EPSP die Leitfähigkeitserhöhung der Membran in der Pyramidenzelle und bei der Entstehung der diesem EPSP folgenden Disinhibition der Umstand entgegen, daß Disinhibition und Disfazilitation gerade erst im Entstehen oder noch gar nicht vorhanden sind. Der zweite Reiz erscheint zu früh, um eine Aufhebung der Disfazilitation bei Beibehaltung der Disinhibition bewirken zu können.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Während des bestehenden initialen IPSP einer Depression ist eine Potentiation schwer erreichbar und nur möglich bei Überwindung der vorhandenen starken Leitfähigkeitserhöhung der Membran, meist mit Hilfe bereits vorhandener EPSP. Ist das IPSP völlig oder fast abgeklungen, bewirkt der potentiatorische Reiz eine direkte Erregung und hebt die Disfazilitation auf, jedoch nicht die Disinhibition.

4. Mögliche funktionelle Bedeutung von Depression und Potentiation.

Die Bedeutung der Depression und der Potentiation im Rahmen syndromgenetischer Analysen soll anschließend in einem eigenen Abschnitt am Beispiel der Epilepsie erläutert werden. Hier sollen die beiden Vorgänge in allgemeinerem Zusammenhang hinsichtlich ihrer neurophysiologischen Bedeutung untersucht werden.

Die Wichtigkeit der Hemmung im Zentralnervensystem wurde bereits im einleitenden Abschnitt ausführlich behandelt. Auch auf die allgemeine Bedeutung der Hemmung im Rahmen von Regelung in geschlossenen und offenen Regelkreisen in ihrer Form als

Rückwärts- und als Vorwärtshemmung wurde bereits eingegangen. An dieser Stelle soll die Wichtigkeit der Hemmung im Zusammenhang mit der beschriebenen Depression in corticalen Neuronen unterstrichen werden. Von einer gewissen Stärke erregender Afferenzen ab wird in Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze die Antwort ein zeitlich summiertes IPSP, eine Hemmung. Diese Hemmung tritt nicht nur in einer Pyramidenzelle auf, es handelt sich um ein synchrones Verhalten vieler Zellen. Die ein IPSP auslösende Reizstärke bewirkt andererseits nach oder schon während des IPSP einen eindeutigen potentiatorischen Effekt, nämlich eine Disinhibition, eine Wegnahme von Hemmung. Dieser Mechanismus sorgt offenbar dafür, daß die Depression nicht zu lange dauert, sicher unterbrochen wird und somit ein möglicherweise ungünstiger Funktionszustand aufgehoben wird. Weiter kann man diesen Mechanismus im Sinne einer zeitlichen Kontrastverschärfung ansehen. Bei weiterer Reizsteigerung findet sich ein fast entgegengesetztes Verhalten. Zur Disinhibition gesellt sich die Disfazilitation, mit dem Erfolg, daß die Depression das initiale IPSP überdauert. Allerdings ist während dieser Verlängerung die Empfindlichkeit für erregende Afferenzen eher gesteigert als abgeschwächt. Reize, die außerhalb einer Depression dieser langen Form mit einem kurzen IPSP beantwortet werden, führen während einer langen Depression zu einer reinen Erregung mit einer anschließenden Disinhibition. In dieser Phase der Verlängerung findet eine Bereichsverschiebung zugunsten der Erregung statt, so daß auch hier eine Kontrastverschärfung in zeitlichem Sinne auftritt. Es ist bei zwei aufeinander folgenden Reizen gewährleistet, daß der zweite Reiz noch während der Antwort des ersten Reizes mit starkem Kontrast wirksam wird. Dabei tritt sogar eine Effekturnkehr auf;

denn alleine gegeben, bewirkt der potentiatorisch wirksame Reiz eine Depression.

IV. DIE HEMMUNG IM RAHMEN DER EPILEPSIE (UNTERSUCHUNGEN ZUR
SYNDROMGENESE)

Das Syndrom des epileptischen Anfalls ist ein anschauliches und dramatisches Beispiel einer akuten neuronalen Gleichgewichtsstörung zwischen hemmenden und erregenden Vorgängen. Die geordnete neuronale Tätigkeit ist in einem starken Ausmaß behindert. Die normale funktionelle Aufgabe kann nicht mehr erfüllt werden. Im klinischen Gesamtbild überwiegt dabei die Erregung.

Ist nun diese Erregungssteigerung auf ein Überwiegen der Bahnung oder auf ein Versagen der Hemmung zurückzuführen? Die Beantwortung dieser Frage läßt sich nur mit Hilfe der Kenntnis über die veränderten hemmenden und erregenden Vorgänge an der Nervenzelle selbst durchführen. Hierbei ist die intrazelluläre Ableitetechnik von großer Bedeutung. Ohne sie könnten keine verbindlichen Aussagen gemacht werden. Im Gegensatz zum Massenpotential (EEG) sind intrazelluläre Ableitungen aus methodischen Gründen nur im Tierexperiment anzuwenden. Da sich epileptische Erscheinungen an Tieren experimentell erzeugen lassen, ist man in der Lage, auf Grund der an Tieren beobachteten Befunde Rückschlüsse auf die epileptischen Vorgänge beim Menschen vorzunehmen. Es folgt deswegen eine Übersicht der an Tieren gewonnenen neueren Erkenntnisse.

Bei epileptischen Erscheinungen sind zwei verschiedene Neuronengruppen zu unterscheiden. In der einen Gruppe sind die Nervenzellen zu finden, die die Quelle, eine Art Schrittmacher, für ein Anfallsgeschehen bilden. Die andere Gruppe besteht aus Nervenzellen, die sich anfangs passiv am Anfallsgeschehen beteiligen. Diese Zellen werden über synaptische Verbindungen von

Neuronen der ersten Gruppe gesteuert. Bei beiden Gruppen muß gefragt werden, welche Bedeutung der Hemmung bei der Entstehung und der Erhaltung eines Anfalls zukommt und welche elektrischen und chemischen Korrelate bei epileptischen Erscheinungen an Neuronen zu finden sind.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde versucht, diese Fragen an zwei Formen akuter experimenteller Epilepsie zu prüfen. Die eine Art ist der epileptische Herd. Er stellt ein anschauliches Beispiel für die Schrittmacher-Neuronengruppe dar. Hervorgerufen wird er durch lokale Anwendung epileptogener Substanzen wie Penicillin oder Strychnin. Dabei handelt es sich um abortive Anfälle, die lokal begrenzt bleiben können. Im menschlichen EEG dürften sie den polyphasischen oder steilen Wellen im anfallsfreien Intervall oder beim Jackson-Anfall entsprechen (41).

Die andere Art ist der generalisierte Anfall, der als Nachentladung nach tetanischer elektrischer Reizung des Cortex, seiner afferenten Bahnen oder Kerngebiete oder durch chemische, systemartig angewendete Substanzen hervorgerufen werden kann. Beide Arten experimentell erzeugter epileptischer Erscheinungen haben Ähnlichkeit mit lokalen und mit generalisierten Anfällen beim Menschen. Die Ursachen für ihre Entstehung sind jedoch beim Experiment und beim Menschen sicherlich unterschiedlich.

Am Rande der eigentlichen epileptischen Vorgänge im Cortex steht der "Spike-Wave(SW)-Komplex". Es handelt sich dabei um ein mehr oder weniger generalisiertes Auftreten. Sieht man von den Schrittmacherzellen ab, kann man die an dieser Erscheinung beteiligten Neurone nicht als "epileptisch" bezeichnen, wie man das bei den beiden anderen Arten tun kann. Beim Menschen sind

über die Schrittmacherzellen nicht mehr als Vermutungen bekannt. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß zwar tierexperimentell der SW-Komplex imitiert werden kann, daß es jedoch ungeklärt ist, ob die bei Tieren erzeugten EEG-Wellenformen mit den beim Menschen gefundenen identisch sind. So konnte bisher auch die wesentliche Frage, warum es "nur" zu SW-Komplexen und nicht zu einem generalisierten Anfall kommt, noch nicht in Angriff genommen werden.

A. Der epileptische Herd.

Die lokal begrenzten polyphasischen oder steilen Wellen, die im anglo-amerikanischen Schrifttum "interictal spikes" genannt werden, sind die epileptischen Erscheinungen, denen bisher im Tierexperiment vorwiegend das Interesse gegolten hat (2,16,17, 56,57,58,59,60,151,166,¹⁶⁷196,197,198,199,228). An diesem Modell läßt sich auch die Frage nach aktiven "epileptischen" Zellen und den passiv getriebenen Neuronen recht gut prüfen.

Regelmäßig wiederkehrende, große polyphasische oder steile Wellen werden im EEG durch lokal auf den Cortex aufgebrachtes Penicillin oder Strychnin erhalten. Wird eine weniger hohe Konzentration angewendet, so lassen sich die polyphasischen Wellen durch eine Reihe von elektrischen Reizen auslösen. Dadurch steht das System unter experimenteller Kontrolle. Durch stärkere Reizung kann ein Übergang in einen generalisierten Anfall erreicht werden(17,228).

Sowohl im Neo- als auch im Archicortex (Hippocampus) wurden ähnliche Erscheinungen angetroffen (228). Die aktiven "epileptischen", im Zentrum eines Herdes liegenden Pyramidenzellen

zeigen anfallsartig auftretende lange und intensive Depolarisationen mit einer durchschnittlichen Dauer von 100 msec. Sie bewirken, daß die Zellen mit einer abnorm hohen Entladungsfrequenz feuern. Die Depolarisation kann jedoch so stark werden, daß der Aktionspotentialmechanismus (106) inaktiviert wurde (2,16,17,56,57,151,166,197,228). In Abbildung 29 sind diese Ereignisse dargestellt und erläutert. Der Depolarisationswelle

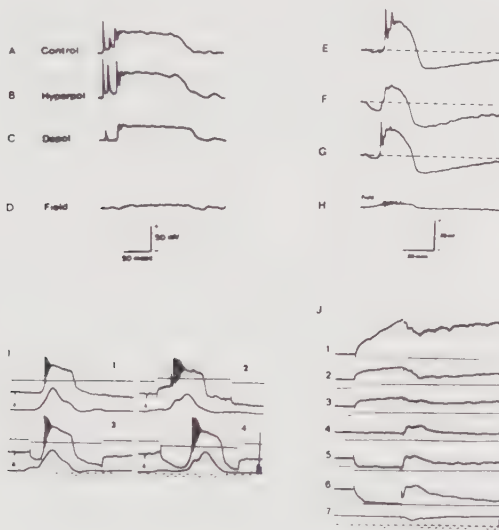


Abb. 29. Intrazelluläre Registrierungen aus Neuronen des Hippocampus und aus corticalen Nervenzellen bei lokalen Anfällen, ausgelöst durch lokal angewendetes Penicillin.

A - H: Einfluß künstlicher Veränderung des Membranpotentials auf erregende und hemmende Vorgänge bei polyphasischen Wellen ("interictal spikes") im Hippocampus der Katze. Erregende Vorgänge werden durch künstliche Hyperpolarisation vergrößert (B) und durch künstliche Depolarisation verkleinert (C). Sie sind deshalb als EPSP-Ereignisse anzusehen. Hemmende Vorgänge werden durch künstliche Depolarisation vergrößert (F). Sie sind des-

halb als IPSP-Ereignisse anzusehen. In den Kurven E bis H gelten die an den Kurven A bis D links vermerkten Bezeichnungen.

(nach: M.DICHTER und W.A.SPENCER, 1969 (60)).

I - J: Wirkung künstlicher Veränderung des Membranpotentials auf erregende und hemmende Vorgänge polyphasischer Wellen in neocorticalen Zellen der Katze.

I 1-4: Vergrößerung der Amplitude ^{von} erregenden Vorgänge durch künstliche Hyperpolarisation (3 und 4) und Verkleinerung durch künstliche Depolarisation (2). Es handelt sich deshalb wahrscheinlich um EPSP.

J 1-7: Vergrößerung der Amplitude ^{von} erregenden Vorgänge durch künstliche Hyperpolarisation (5 und 6) und Verkleinerung (3) und Umkehr (2 und 1) der Amplitude durch künstliche Depolarisation. Der Effekt der Umkehr wurde jedoch nur an geschädigten Zellen beobachtet. (nach: H.MATSUMOTO et al., 1969 (167)).

folgt meist eine Hyperpolarisationswelle von längerer Dauer bis zu einigen Hundert Millisekunden (2,16,17,56,57,59,60,106,166, 167,151,197,228). Auch dieser Effekt ist ⁱⁿ Abbildung 29 dargestellt. Wie weiter aus der Abbildung hervorgeht, handelt es sich bei der Depolarisationswelle um ein Potential dessen Gleichgewichtspotential gegen Null Volt geht. Es ist sogar umzukehren. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um EPSP.

Die der Depolarisation folgende Hyperpolarisation hat, wie aus Abbildung 29 ersichtlich ist, ein Gleichgewichtspotential, das höher als das Membranpotential liegt; wahrscheinlich handelt es sich um dasjenige für IPSP(59,60,167). Evozierte IPSP werden in der Amplitude kleiner (191) oder werden manchmal sogar umgekehrt (190,215,231). Da sich dabei die Leitfähigkeit der Membran nicht verringert, wie es der Fall bei einem schwächer werdenden IPSP sein müßte, sondern gleich bleibt oder sogar etwas erhöht, muß angenommen werden, daß das IPSP-Gleichgewichtspotential gegen Null verschoben worden ist (191,192), also

dichter am Membranpotential liegt oder es sogar in Richtung Null Volt überschreitet (190,215,231). In Neuronen von *Aplysia californica*, einer Mollusken-Art, deren Verhalten unter Strychnin etwa den Motoneuronen und Pyramidenzellen in Neo- und Archicortex bei Säugern entspricht (137), konnte gezeigt werden, daß die epileptischen Vorgänge, vor allem die Depolarisation, auch noch vorhanden waren, wenn die synaptischen Zuströme zur abgeleiteten Zelle durch Ligaturen der Zellausläufer unterbrochen waren (137). Es handelt sich also um einen Vorgang, der direkt in der Zelle seinen Ursprung hat. Er entsteht wahrscheinlich durch Ionenkonzentrationsänderungen oder Veränderungen der Membraneigenschaften, wie es auch für die Verschiebung des IPSP-Gleichgewichtspotentials vermutet werden muß (192).

Im Zentrum eines Herdes wird die Bedeutung der Hemmung demnach nur in negativem Sinne deutlich, indem sie durch offenbar eingreifende Maßnahmen am Membran- und Ionenmechanismus gegenüber der Erregung zurückgedrängt wird. In der Peripherie eines Herdes wird jedoch die Hemmung in denjenigen Zellen, die nicht von inneren grundlegenden Änderungen erfaßt wurden, zu einem wesentlichen Faktor. Bei diesen Zellen ist während der "interictal spikes" und nach ihnen eine Hyperpolarisation die Folge (59,60,167,228). Die steilen Wellen werden in der Peripherie nach Durchbrechen des Hemmungswalls entsprechend den Befunden in Motoneuronen (225) ^{dort} und an Muskeln synchrone Vorgänge auslösen.

Das Mißverhältnis zwischen Erregung und Hemmung wird beim Übergang der "interictal spikes" zum generalisierten Anfall noch deutlicher. Die Depolarisationswellen werden häufiger, und die ihnen folgenden Hyperpolarisationen gehen in lang auslaufende Depolarisationen über. In Abbildung 30 ist so ein Über-

gang zu sehen. Die Generalisierung tritt ein, wenn die Zellen in der Peripherie bereits so stark depolarisiert sind, daß die Hemmung nicht mehr ausreicht (17).

Dieses Durchbrechen des Sicherungsmechanismus kann sehr gut mit unseren eigenen vorgetragenen Ergebnissen erklärt werden. Man darf wohl annehmen, daß die Hemmphasen während des noch lokal begrenzten Vorgangs ebenso eine Disinhibition mit Disfazilitation nach dem IPSP zur Folge haben, wie wir es nach stärkeren Einzelreizen gefunden haben. Wird nun der erregende Zustrom zu den Pyramidenzellen über direkte ^asynaptische Verbindungen zum Dendritenbaum so vermehrt, daß das Membranpotential insgesamt erniedrigt wird, so kann bei nicht vollständiger Disfazilitation nach dem IPSP der disinhibitorische Vorgang verstärkt zur Wirkung kommen, wie es im rechten Teil der Abbildung 24 deutlich zu sehen ist. Möglicherweise werden auch die erregenden Zwischenneurone vermehrt erregt werden. Selbst bei Annahme einer vollständigen Disfazilitation durch Depression in den erregenden Zwischenzellen befindet sich das Membranpotential bei gleichzeitiger Disinhibition in einem Zustand, bei dem bereits recht geringe Reizintensitäten wie der ^{Reiz} im Corpus geniculatum laterale (Abbildungen 27 und 28), der alleine kein oder nur ein geringes IPSP hervorruft, eine wirksame Potentiation bewirken können. So kann das Membranpotential auch in diesem Bezirk immer weiter absinken. Durch abnormal starken erregenden Zustrom wird die Depression überspielt, und die Voraussetzungen für die Ausbreitung eines generalisierten Anfalls sind in den Zellen der Peripherie geschaffen.

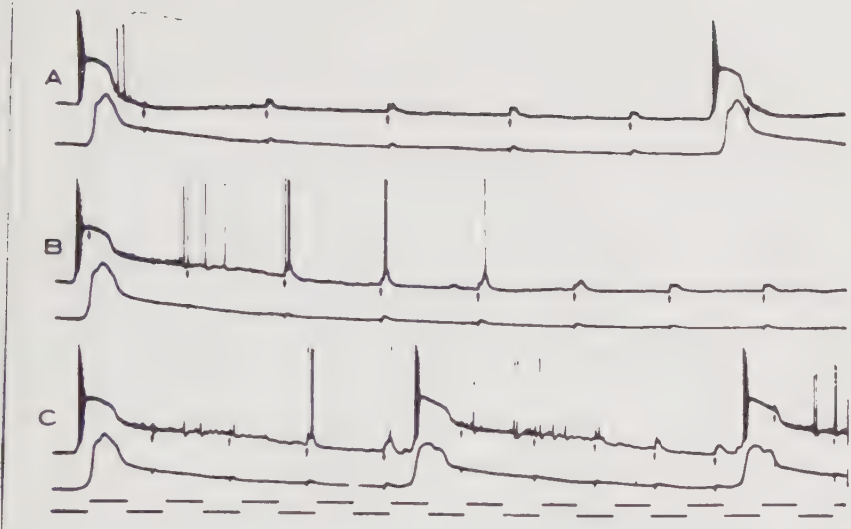


Abb. 30. Intrazelluläre Registrierungen aus einer Pyramidenzelle der Katze (obere Kurven) und Massenpotential (Gleichstromregistrierung) des Cortex. EPSP Vergrößerung durch Depolarisationsverschiebung.

A: Situation bei polyphasischen Wellen ("interictal spikes"). B und C: Die Hyperpolarisation nach der polyphasischen Welle verschwindet und es tritt eine Nachpolarisation auf. Während der langen Rückbildung der Nachpolarisation erscheinen in B und C evozierte EPSP größer als unter A. In C ist besonders die Trennung von Depolarisationsverschiebung und von evozierten EPSP zu beachten. Pfeile markieren den Reiz im Nucleus ventralis lateralis thalami. Eichungen: 50 mV für intrazelluläre Ableitung, 1 mV für Elektrocorticogramm, 100 msec für jeden Rechteckbalken der Eichung.
(nach: G.F. AYALA et al., 1970 (17)).

B. Der generalisierte Anfall

Der generalisierte Anfall kann sich aus dem eben beschriebenen Vorgang heraus entwickeln oder kann durch elektrische, tetanische Reizung des Cortex selbst oder seiner Afferenzen (z.B. Thalamus) (46,89,90,84,130,214) oder durch Anwendung von chemischen Substanzen (46,47,89,232) ausgelöst werden. Bei rein chemisch hervorgerufenen Anfällen kann man einen dem Status epilepticus beim Menschen ähnlichen Zustand bewirken, so daß ein Anfall dem anderen mit jeweils anschließender postparoxysmaler Stille im EEG folgt. In Abbildung 31 ist ⁱⁿ mehreren Massenpotentialableitungen aus Cortex und bestimmten Kerngebieten das Aufeinanderfolgen von Anfällen dargestellt.

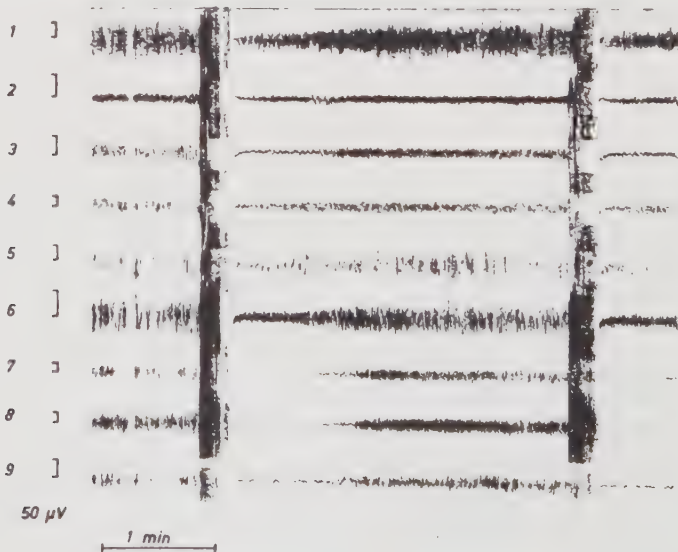


Abb. 31. Generalisierte Anfälle, registriert als Massenpotential, ausgelöst durch 10 mg/kg Segontin^R (Prenylamin) beim "encéphale isolé" der Katze. 1 = Nucleus amygdalae, 2 = Septum pellucidum, 3 = Nucleus medialis dorsalis thalami, 4 = Hypothalamus,

5 = Hippocampus rostralis, 6 = Nucleus reticularis mesencephali, 7 = Cortex frontalis, 8 = Cortex parietalis, 9 = Cortex occipitalis. Die an die Anfallsphase sich anschließende Strecke der elektrischen Ruhe ist besonders ausgeprägt in den Cortexableitungen zu sehen.

(aus: J.VIETH und D.PREISS, 1966 (248)).

Intrazelluläre Ableitungen (89,228) bei einem generalisierten Anfall zeigen zu Beginn der tonischen Phase eine zunehmende Depolarisation der Zellmembran. Die Entladungen werden entsprechend sehr viel häufiger. Dabei sind nach Entladungsgruppen noch deutliche Hyperpolarisationen anzutreffen. In Abbildung 32 sind

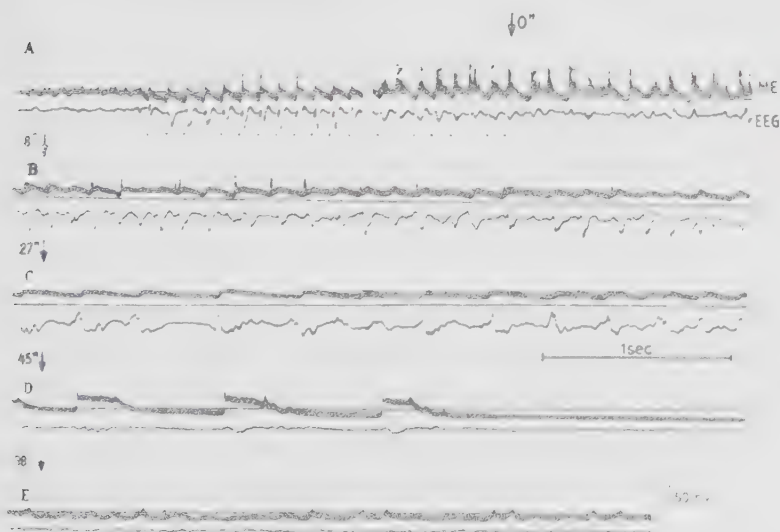


Abb. 32. Intrazelluläre Registrierung (obere Kurven "ME") im sensomotorischen Cortex der Katze und Ableitung des Massenelektroencephalogramms (untere Kurven "EEG") während eines durch Eukraton[®] (Bemegrid) unterstützten und durch Reizung im unspezifischen, kontralateralen Thalamus ausgelösten Anfalls. Das mittlere Membranpotential vor Krampfbeginn ist als Linie durchgehend ein-

gezeichnet.

A: Spontanaktivität und Reizung im Thalamus. Reize durch Punkte markiert. Mit Beendigung der Reizung (0") Einsetzen einer allgemeinen Depolarisation mit hohen Entladungsraten während Depolarisationsgipfeln (tonische Phase).

B: 5 Sekunden nach Beginn noch stärkere Depolarisation. Aktionspotentiale treten nur noch selten auf.

C: 27 Sekunden nach Beginn mittlere Depolarisation von 23 mV in der klonischen Phase. Langsame Depolarisationswellen. Im FEG synchrone polyphasische Wellen.

D: Ende der klonischen Phase 45 Sekunden nach Beginn. Das mittlere Membranpotential kehrt auf Ausgangswerte zurück. Im Anschluß an Depolarisationswellen folgt Phase mit Überschreiten der Membranpotentialausgangswerte durch starke Hyperpolarisation. Es liegt eine Hyperpolarisation von 20 mV vor.

E: 98 Sekunden nach Beginn Rückkehr des Membranpotentials auf Ausgangswerte und erste "normale" Aktionspotentiale.

(aus: F.GLÖTZNER und O.J.GRÜSSER, 1968 (89)).

Die Ereignisse beim generalisierten Anfall zusammengefaßt dargestellt. Die Depolarisation schreitet weiter fort, so daß der Aktionspotentialmechanismus zunehmend inaktiviert wird (106). Die klonische Phase ist dann erreicht, wenn keine Aktionspotentiale mehr auftreten. Im EEG sind deutliche Schwankungen zu erkennen, die am Membranpotential etwa synchron dazu als Depolarisationen erscheinen. In der Peripherie können in diesem Stadium Aktionspotentiale offenbar an Ranvierschen Schnürringen entstehen (83, 89), so daß in Motoneuronen ähnliche Schwankungen wie an der Cortexzelle durch rein synaptische Tätigkeit entstehen können (225). Nach der Trennung der Rückenmarksbahnen verschwinden bei der Ratte die Schwankungen in Motoneuronen (225).

Die dem Anfall folgende starke Hyperpolarisation kann recht lange andauern und ziemlich synchron in allen Zellen auftreten (17,49). Es scheint so zu sein, daß bei dieser Art der

Hyperpolarisation, ähnlich wie bei einem Teil der Depolarisation, keine synaptischen Ereignisse, sondern Änderungen im Ionenmechanismus vorliegen. Dies kann deswegen vermutet werden, weil evozierte IPSP während dieser Hyperpolarisation umgekehrt werden können, d.h., dieser Hyperpolarisationsvorgang wurde nicht durch IPSP bewirkt, da das IPSP-Gleichgewichtspotential überschritten wurde (17). Die elektrogene Na^+ -Pumpe wurde bereits vorne erwähnt (172,173,174,185). Es ist denkbar, daß ein ähnlicher Mechanismus bei der postparoxysmalen Hyperpolarisation beteiligt ist (17). Möglicherweise kommt zusätzlich dem CO_2 -Gewebsspiegel bei der Beendigung des Anfalls und dem Entstehen der Hyperpolarisation eine Bedeutung zu. Falls keine künstliche Beatmung vorliegt, häuft sich unter dem Anfall durch Dysfunktion der Atmung zunehmend CO_2 im Organismus an. Es ist auch bekannt, daß CO_2 generalisierte Anfälle stoppt (76,225). CO_2 bewirkt in Cortexzellen und in Motoneuronen der Ratte Hyperpolarisationen der Membran, ohne die Leitfähigkeit zu erhöhen (226). Der erhöhte CO_2 -Spiegel mag also zusätzlich eine Hyperpolarisation bewirken.

Es werden im Cortex während eines generalisierten Anfalls jedoch auch Zellen gefunden, die eine starke Hyperpolarisation der Membran aufweisen (17). Hier mag es sich möglicherweise um den schon frühzeitig einsetzenden Effekt im Sinne einer elektrogenen Na^+ -Pumpe handeln (17).

Mißt man gleichzeitig das corticale Bestandspotential, eine Gleichspannung, und das intrazelluläre Potential (29,30,31,33, 91,92,175,225), so läßt sich eindeutig zeigen, daß eine enge Beziehung zwischen beiden Vorgängen besteht. Das Bestandspotential spiegelt getreulich einen Mittelwert aller mittleren Mem-

branspannungen wider. So kommt es, daß sowohl die epileptische Depolarisation als auch die postparoxysmale Hyperpolarisation sich synchron im Gleichstrombild nachweisen lassen (31,89,225). Es wäre also wichtig und sehr zu empfehlen, außer dem konventionellen Wechselstrom-EEG auch das corticale Bestandspotential abzuleiten. Hierbei sind jedoch ganz bestimmte methodische Bedingungen einzuhalten, die die Anwendbarkeit zur Zeit noch erschweren (siehe auch: J.B.VIETH (244)).

Zusammenfassend läßt sich sagen: während eines generalisierten Anfalls ist das Gleichgewicht zwischen Hemmung und Erregung für eine kurze Zeit in bestimmten Gebieten vollständig geändert. Meist verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Erregung, in einigen Gebieten jedoch zugunsten der Hemmung. Das Ende des Anfalls wird durch Hemmvorgänge bewirkt. Sowohl beim generalisierten Anfall als auch beim Herd sind erregende Schrittmacherzellen von einem Ring aus hemmenden Vorgängen umgeben. Dies gilt räumlich für die polyphasischen und steilen Wellen, zeitlich und teilweise räumlich für den generalisierten Anfall. Die Hemmung begrenzt epileptische Vorgänge räumlich und zeitlich. Die Entstehung von epileptischen Erscheinungen hängt mit einem vorübergehenden Versagen von Hemmung zusammen (Minderung der IPSP-Höhe, eventuell sogar Umkehr), wobei möglicherweise primär eine Erregbarkeitssteigerung vorliegt. Beide Vorgänge spielen sich offenbar mehr auf chemischem Gebiet mit direktem Angriff an der Zellmembran und weniger auf synaptischem Gebiet ab. Welche Mechanismen hier beteiligt sind, ist jedoch unbekannt.

C. Der "Spike-Wave"-Komplex

Wie schon erwähnt, handelt es sich beim "Spike-Wave"(SW)-Komplex um Vorgänge an Nervenzellen, die weniger an "epileptische" Zellen denken lassen. Wenn man von den bisher untersuchten

Verhältnissen bei Tierexperimenten ausgeht, so muß man feststellen, daß es sich bei den meisten der beteiligten Neurone um passiv getriebene handelt. Dieser Rückschluß auf die Verhältnisse beim Menschen ist jedoch gefährlich. Man hat zwar den SW-Komplex beim Tier imitieren können, der Aulösemechanismus ist jedoch beim Menschen völlig anders. So muß man beim Menschen für die im 3/sec Rhythmus ablaufenden generalisierten Formen als Quelle subcorticale Strukturen annehmen. Bis jetzt wurde das "zentrenzephale System" dafür verantwortlich gemacht (124). Vergleichbare Quellen sind beim Tier bisher nicht gefunden worden.

Bei den experimentell an Katzen erzeugten SW-Komplexen durch Reizung im Thalamus (124,188,193,194,195) wurde gefunden, daß dem "spike" eine bis zu 150 msec dauernde Erregung entspricht. Die Welle ("wave") ist meist Ausdruck eines langdauernden Hemmvorgangs (125,126,127,188,194,195,256). Abbildung 33 zeigt eine Gegenüberstellung von intrazellulären Ableitungen und Elektrocorticogramm (EEG). Interessant ist, daß "spike" und "wave" im EEG beide oberflächen-negative Potentiale sind, obgleich es sich bei "spike" um einen erregenden und bei "wave" um einen hemmenden Vorgang handelt. Beide sind jedoch durch völlig verschiedene Mechanismen entstanden (188,189,194). Allerdings kommt es gelegentlich vor, daß "wave" nicht einem hemmenden Ereignis entspricht. Sie kann auch zusammen mit einem langen EPSP auftreten, das einer Depression überlagert erscheint (41).

Wenn man die geschilderten Vorgänge mit denen beim epileptischen Herd oder gar mit denen beim generalisierten Anfall vergleicht, so ist festzustellen, daß es sich offenbar beim SW-Komplex um weniger anormale Vorgänge an den diesen Komplex erzeugenden Neuronen handelt. Der SW-Komplex stellt vielmehr die

Antwort einer relativ "normal" reagierenden Zellpopulation auf einen intensiven kurzzeitigen erregenden Zustrom dar. Zumindest ist weder beim Auftreten des "spike" noch der "wave" in corticalen Zellen ein Verhalten festzustellen, das nicht auch unter nicht-epileptischen Bedingungen auftreten könnte. Die experimentelle Erzeugung von SW-Komplexen zeigt dies sehr deut-

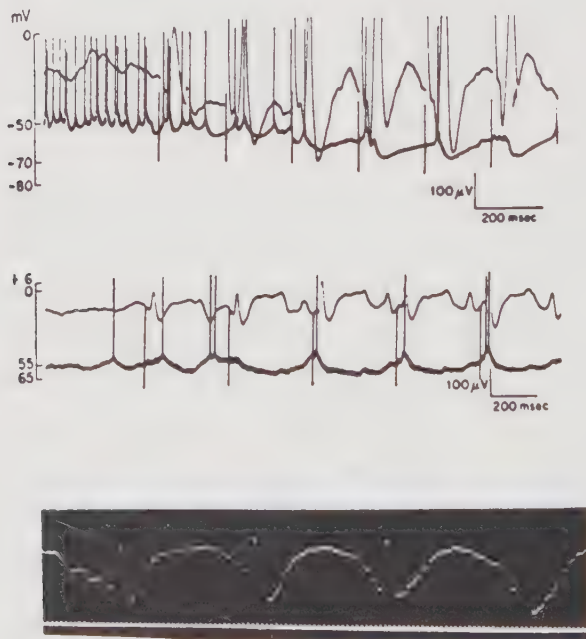


Abb. 33. "Spike-wave" (SW)-Komplex im sensomotorischen Cortex der Katze.

Teil A (schwarze Kurven auf weißem Hintergrund): Intrazelluläre Ableitungen (untere Kurven, Negativität unten) und Elektrocor-ticogramm (obere Kurven, Negativität oben) bei Reizung im intra-laminaren Thalamus. Die steile negative Welle ("spike") korreliert mit EPSP und die langsamere negative Welle ("wave") mit einem IPSP. (aus: D.A.POLLEN, 1964, (188)).

Teil B (weiße Kurve auf schwarzem Hintergrund): Elektrocortico-gramm vom hinteren Gyrus sigmoideus der Katze bei Reizung im Nucleus centralis medialis thalami mit 3,5/sec.
(aus: D.A.POLLEN und P.G.SIE, 1964 (195)).

lich. Es ist dafür außer der Einzel-Reizung, z.B. im Thalamus (124, 193, 194, 195) kein besonderer Aufwand erforderlich. Die Hemmphasen scheinen offenbar mit der von uns evozierten Depression große Ähnlichkeit zu haben. Ein massiver Eingriff an corticalen Zellen scheint also nicht vorzuliegen. Dies gilt jedoch nur für die Tierexperimente. Wie weit diese Verhältnisse auch auf den 3/sec SW-Rhythmus beim Menschen zutreffen, ist vorerst nicht bekannt. Warum es nicht zu einem generalisierten Anfall kommt und welche Mechanismen im Quellgebiet, dem "zentrenzephalen System" vorherrschen, ist ebenso im Dunkeln.

D. Ausblick

Auf die Ereignisse im Massenpotential (EEG) ist hier nicht näher eingegangen worden, da der Rahmen dieser Abhandlung dadurch gesprengt worden wäre. Gerade wegen der hohen Korrelation zwischen EEG-Wellen und langsamen Membranpotentialschwankungen (postsynaptische Potentiale), wie sie mit besonders hoher Synchronizität bei den epileptischen Erscheinungen auftreten, sind Experimente mit epileptischen Vorgängen besonders geeignet, über Entstehungsmechanismen des EEG etwas auszusagen. Hier sei nur soviel angemerkt, daß etwa seit 1965 die starke Beziehung zwischen EEG-Wellen und langsamen intrazellulären Potentialschwankungen bekannt ist und daß vor allem Experimente mit Erzeugung von epileptischen Vorgängen hierzu beigetragen haben (6, 7, 46, 125, 153, 159, 188, 202).

So ist an einem augenfälligen Beispiel, an der Epilepsie, die Bedeutung der Hemmung bei pathophysiologischen Vorgängen im Zentralnervensystem aufgezeigt worden. Es könnten hier noch eine Reihe weiterer Syndrome angeführt werden, z.B. die der Spastik. Da die vorliegenden Experimente diese anderen Gebiete weniger betreffen, konnte hier nicht weiter darauf eingegangen werden. Es bleibt zu hoffen, daß über die jetzige Kenntnis von Hemm- vorgängen hinaus weitere Resultate dazu beitragen, ein patho- physiologisch gestörtes Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung, wie z.B. bei der Epilepsie besser zu verstehen, um ge- zieltere therapeutische Maßnahmen einsetzen zu können. Dabei kommt der chemisch-pharmakologischen Seite eine ebenso große Be- deutung zu wie der neurophysiologischen. Die gezielte eingesetzte Aktivierung von Hemmung wäre ein Ziel sei es die synaptische Art der Hemmung oder eine Art, die direkt an der Membran angreift. Dazu ist eine genaue Kenntnis der chemischen Übertragungsmecha- nismen bei der Hemmung und der Ionenmechanismen an der Membran erforderlich. Aus diesem Grunde sollen auch die Untersuchungen in diesem Labor durch die Methodik der Mikroelektrophorese erwei- tert werden. Hierdurch ist es möglich, bei allen Vorteilen der intrazellulären Ableitetechnik mit ähnlich kleinen Öffnungen wie an den Ableiteelektroden chemische Substanzen in Synapsen- und Membrannähe zu bringen (48).

N a c h w o r t

An dieser Stelle soll all denen ein besonderer Dank ausgesprochen werden, die durch ihre Hilfe das Gelingen der Arbeiten ermöglichten.

An erster Stelle sei Herrn Prof.Dr.Hans H.Wieck für die ständigen wissenschaftlichen Diskussionen während der Untersuchungen und für die offene Kritik bei der Abfassung des Manuskriptes gedankt. Herr Prof.Dr.Hans H.Wieck stellte mir außerdem Räume und wichtige Geräte zur neurophysiologischen Forschung zur Verfügung. Darüber hinaus wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft Geräte als Leihgabe sowie Personalmittel großzügig gewährt.

Die wissenschaftliche und technische Assistenz der Herren cand.med. Ulrich Kneise und cand.med. Klaus Komposch war bei den Experimenten eine wesentliche Hilfe. Nicht zuletzt möchte ich Frau Johanna Käferlein besonders für ihre wertvolle Mitarbeit bei den Experimenten sowie für die Zusammenstellung und Fertigung von Abbildungen danken.

Literatur

1. ADRIAN, R.H. und S.L.SLAYMAN, Membrane potential and conductance during transport of sodium, potassium, and rubidium in frog muscle. *J.Physiol.(London)* 184: 970-1014, 1966.
2. AJMONE-MARSAN, C., Micro-Structural Mechanisms of Seizure Susceptibility. In SERVIT, Z.(Herausg.), Comparative and Cellular Pathophysiology of Epilepsy. Czechoslovak Academy of Sciences and Exerpta Medica, Prag, 1966.
3. ALBE-FESSARD, D. und P.BUSER, Explorations de certaines activités du cortex moteur du chat par microélectrodes: dérivations endo-somatiques. *J.Physiol.(Paris)* 45: 14-16, 1953.
4. ALBE-FESSARD, D. und P.BUSER, Activités intracellulaires recueillies dans le cortex sigmoïde du chat: participation des neurones pyramidaux au "potential évoqué" somesthétique. *J.Physiol.(Paris)* 47: 67-69, 1955.
5. ANDERSEN, P., C.McC.BROOKS, J.C.ECCLES und T.A.SEARS, The ventro-basal nucleus of the thalamus: potential fields, synaptic transmission and excitability of both presynaptic and postsynaptic components. *J.Physiol.(London)* 174: 348-369, 1964.
6. ANDERSEN, P., und J.C.ECCLES, Inhibitory phasing of neuronal discharges. *Nature (London)* 196: 645, 1962.
7. ANDERSEN, P., J.C.ECCLES und Y.LØYNING, Location of post-synaptic inhibitory endings on hippocampal pyramids. *J.Neurophysiol.* 27: 592-607, 1964.
8. ANDERSEN, P., J.C.ECCLES und Y.LØYNING, Pathway of post-synaptic inhibition in the hippocampus. *J.Neurophysiol.* 27: 608-619, 1964.
9. ANDERSEN, P., J.C.ECCLES und R.F.SCHMIDT, Presynaptic inhibition in the cuneate nucleus. *Nature (London)* 194: 741-743, 1962.
10. ANDERSEN, P., J.C.ECCLES und P.E.VOORHOEVE, Inhibitory synapses on somas of Purkinje cells in the cerebellum. *Nature (London)* 199: 655-656, 1963.
11. ARAKI, T. und T.OTANI, Responses of single motoneurons to direct stimulation in toad's spinal cord. *J.Neurophysiol.* 18: 472-485, 1955.
12. ARAKI, T. und C.A.TERZUOLO, Membrane currents in spinal motoneurons associated with the action potential and synaptic activity. *J.Neurophysiol.* 25: 772-789, 1962.
13. ASANUMA, H. und V.B.BROOKS, Recurrent cortical effects following stimulation of internal capsule. *Arch.ital.Biol.* 103: 220-246, 1965.

14. ASANUMA, H. und K. OKAMOTO, Unitary study on evoked activity of callosal neurons and its effect on pyramidal tract cell activity on cats. *Jap. J. Physiol.* 9: 473-483, 1959.
15. ASANUMA, H. und O. OKUDA, Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J. Neurophysiol.* 25: 198-208, 1962.
16. AYALA, G.F., H. MATSUMOTO und R. J. GUMNIT, Betz cell spike generating mechanisms during experimental focal seizures. *Neurology* 17: 282, 1967.
17. AYALA, G.F., H. MATSUMOTO und R. J. GUMNIT, Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. *J. Neurophysiol.* 33: 73-85, 1970.
18. BAK, A.F., A unity gain cathode follower. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10: 745-748, 1958.
19. BELL, P.R., In: *Waveforms*, L.N. Ridenour (Herausg.), MIT Radiation Lab. Ser. 19: 767, McGraw Hill, New York, 1949.
20. BEKÉSY, G. von, Lateral inhibition of heat sensations on the skin. *J. appl. Physiol.* 17: 1003-1008, 1962.
21. BEKÉSY, G. von, *Sensory Inhibition*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1967.
22. BERNSTEIN, J., Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* 92: 521-562, 1902.
- 22a. BISCOE, T.J. und D. R. CURTIS, Strychnine and cortical inhibition. *Nature (London)* 214: 914-915, 1967.
23. BLACKSTAD, T.W., und P. R. FLOOD, Ultrastructure of hippocampal axo-somatic synapses. *Nature (London)* 198: 542-543, 1963.
24. BRANCH, C.L. und A. R. MARTIN, Inhibition of Betz cell activity by thalamic and cortical stimulation. *J. Neurophysiol.* 21: 380-390, 1958.
25. BROOKS, V.B. und H. ASANUMA, Recurrent cortical effects following stimulation of medullary pyramid. *Arch. ital. Biol.* 103: 247-278, 1965.
26. BROOKS, V.B. und V. J. WILSON, Recurrent inhibition in the cat's spinal cord. *J. Physiol. (London)* 146: 380-391, 1959.
27. BUCHWALD, N.A. und C. D. HULL, Some problems associated with interpretation of physiological and behavioral responses to stimulation of caudate and thalamic nuclei. *Brain Research* 6: 1-11, 1967.
28. BUCHWALD, N.A., C. D. HULL und M. C. TRACHTENBERG, Concomitant behavioral and neural inhibition and disinhibition in response to subcortical stimulation. *Exp. Brain Research* 4: 58-72, 1967.

29. CASPERS, H. und W. BAEDECKER, Shifts and cortical DC-potentials produced by local serial stimuli and their importance for the production of convulsions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 12: 259, 1960.
30. CASPERS, H. und H. SCHULTZE, Die Veränderungen der corticalen Gleichspannung während der natürlichen Schlaf-Wach-Perioden beim freibeweglichen Tier. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* 270: 103-120, 1959.
31. CASPERS, H. und E. J. SPECKMANN, DC-Potential Shifts in Paroxysmal States, In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, H. H. JASPER, A. A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.), Little, Brown & Co., Boston, 1969.
32. CASTILLO, J. del, On the nature of synaptic receptors. *J. Americ. Oil Chemists Soc.* 45: 313-324, 1968.
33. COHN, R., DC-recordings of paroxysmal disorders in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 17: 17-24, 1964.
34. COLONNIER, M., The structural design of the neo-cortex. In: *Brain and Conscious Experience*, J. C. ECCLES (Herausg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 1-23, 1966.
35. COOMBS, J. S., D. R. CURTIS und J. C. ECCLES, The interpretation of spike potentials of motoneurons. *J. Physiol. (London)* 139: 198-231, 1957.
36. COOMBS, J. S., D. R. CURTIS und J. C. ECCLES, The generation of impulses in motoneurons. *J. Physiol. (London)* 139: 232-249, 1957.
37. COOMBS, J. S., J. C. ECCLES und P. FATT, The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory postsynaptic potential. *J. Physiol. (London)* 130: 326-373, 1955.
38. COOMBS, J. S., J. C. ECCLES und P. FATT, Excitatory synaptic action in motoneurons. *J. Physiol. (London)* 130: 374-395, 1955.
39. COUTEAUX, R., Principaux critères morphologiques et cytochimiques utilisables aujourd'hui pour définir les divers types de synapses. *Actualités neurophysiol.* 3: 145-173, 1961.
40. CRAGG, B. G., The density of synapses and neurones in the motor and visual areas of the cerebral cortex. *J. Anat.* 101: 639-654, 1967.
41. CREUTZFELDT, O. D., Neuronal Mechanisms Underlying the EEG. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, H. H. JASPER, A. A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.), Little, Brown & Co., Boston, pp 397-410, 1969.
42. CREUTZFELDT, O. D., J. M. FUSTER, H. D. LUX und A. NACIMIENTO, Experimenteller Nachweis von Beziehungen zwischen EEG-Wellen und Aktivität corticaler Nervenzellen. *Naturwiss.* 51: 166-167, 1964.

43. CREUTZFELDT, O., L.HÖSLI und K.MAEKAWA, Forms of spontaneous and evoked postsynaptic potentials of cortical nerve cells. In: Progr.in Brain Research Vol.31, Mechanisms of Synaptic Transmission, K.AKERT und P.G.WASER (Herausg.), Elsevier Publishing Co., Amsterdam, pp 265-273, 1969.
44. CREUTZFELDT, O.D., A.ROSINA, M.ITO und W.PROBST, Visual evoked response of single cells and of the EEG in primary visual area of the cat. J.Neurophysiol. 32: 127-139, 1969.
45. CREUTZFELDT, O. und B.SAKMANN, Neurophysiology of Vision. Ann.Rev.Physiol. 31: 499-544, 1969.
46. CREUTZFELDT, O.D., S.WATANABE und H.D.LUX, Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 20: 1-18, 1966.
47. CREUTZFELDT, O.D., S.WATANABE und H.D.LUX, Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. Electroenceph. clin.Neurophysiol. 20: 19-37, 1966.
48. CURTIS, D.R., Microelectrophoresis. In: Physical Techniques in Biological Research, Vol.V, Electrophysiological Methods, Part A, W.L.NASTUK (Herausg.), Academic Press, New York, London, pp 144-190, 1964.
49. CURTIS, D.R. und J.C.ECCLES, The time course of excitatory and inhibitory synaptic actions. J.Physiol.(London) 145: 529-546, 1959.
50. CURTIS, D.R. und R.W.RYALL, The synaptic excitation of Renshaw cells. Exp.Brain Research 2: 81-96, 1966.
51. DAVID, E., P.FINKENZELLER, S.KALLERT und W.D.KEIDEL, Die Bedeutung der temporalen Hemmung im Bereich der akustischen Informationsverarbeitung. Pflüg.Arch.ges.Physiol. 298: 322-335, 1968.
52. DAWSON, G.D., A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. J.Physiol.(London) 111: 1-2, 1951.
53. DEMETRESCU, M., Cell firing related to active inhibition in visual cortex of cats. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 27: 709, 1969.
54. DESCARTES, R. L'Homme. 2nd Edn., Paris, Charles Angot, 1677
55. DICHTER, M., Experimental Penicillin epilepsy in the cat hippocampus. Ph.D.Thesis, New York University, Medical School. 1968. zitiert nach: W.A.SPENCER und E.R.KANDEL, In: Basic Mechanisms of the Epilepsies, H.H.JASPER, A.A.WARD Jr. und A.POPE (Herausg.), Little, Bown & Co., Boston, 1969.
56. DICHTER, M. und W.A.SPENCER, Origin and inhibitory restriction of hippocampal epileptic spikes. Physiologist 10: 166, 1967.

57. DICHTER, M. und W.A.SPENCER, An analysis of focal epilepsy induced by penicillin. Fed.Proc. 27: 387, 1968.
58. DICHTER, M. und W.A.SPENCER, Hippocampal penicillin spike discharge: Epileptic neuron or epileptic aggregate. Neurology 18: 282-283, 1968.
59. DICHTER, M. und W.A.SPENCER, Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I.Characteristics and topographical features. J.Neurophysiol. 32: 649-662, 1969.
60. DICHTER, M. und W.A.SPENCER, Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. II.Mechanisms underlying origin and restriction. J.Neurophysiol. 32: 663-687, 1969.
61. DUDEL, J. und S.W.KUFFLER, The quantal nature of transmission and spontaneous miniature potentials at the crayfish neuromuscular junctions. J.Physiol.(London) 155: 514-529, 1961.
62. ECCLES, J.C., The Physiology of Synapses. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1964.
63. ECCLES, J.C., Postsynaptic Inhibition in the Central Nervous System. In: Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms. C.von EULER, S.SKOGLUND und U.SOEDERBERG (Herausg) Pergamon Press, Oxford, pp 291-308, 1968.
64. ECCLES, J.C., The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System. Liverpool University Press, Liverpool, 1969.
- 64a. ECCLES, J.C., R.M.ECCLES, A.IGGO und A.LUNDBERG, Electrophysiological investigations on Renshaw cells. J.Physiol. (London) 159: 461-478, 1961.
65. ECCLES, J.C., R.M.ECCLES und F.MAGNI, Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization produced by muscle afferent volleys. J.Physiol.(London) 159: 147-166, 1961.
66. ECCLES, J.C., P.FATT, und K.KOKETSU, Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motoraxon collaterals to motoneurons. J.Physiol.(London) 126: 524-562, 1954.
67. ECCLES, J.C., M.ITO und J.SZENTÁGOTHAÏ, The Cerebellum as a Neuronal Machine. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1967.
68. ECCLES, J.C., P.G.KOSTYUK, und R.F.SCHMIDT, Presynaptic inhibition of the central actions of flexor reflex afferents. J.Physiol.(London) 161: 258-281, 1962.
69. ECCLES, J.C., R.LLINÁS und K.SASAKI, Golgi cell inhibition in the cerebellar cortex. Nature (London) 204: 1265-1266, 1964.
70. ECCLES, J.C., R.LLINÁS und K.SASAKI, Parallel fiber stimulation and the response thereby in the Purkinje cells of the cerebellum. Exp.Brain Research 1: 17-39, 1966.

71. ECCLES, J.C. R. LLINÁS und K. SASAKI, The mossy fibre granule cell relay of the cerebellum and its inhibitory control by Golgi cells. *Exp. Brain Research* 1: 82-101, 1966.
72. ECCLES, J.C., R. LLINÁS, und K. SASAKI, The action of antidromic impulses on the cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol. (London)* 182: 316-345, 1966.
73. ECCLES, J.C., F. MAGNI und W.P. WILLIS, Depolarization of central terminals of group I afferent fibres from muscle. *J. Physiol. (London)* 160: 62-93, 1962.
74. ECCLES, J.C., R.F. SCHMIDT und W.P. WILLIS, The location and the mode of action of the presynaptic pathways on the group I afferent fibres from muscle. *J. Neurophysiol.* 26: 506-522, 1963.
75. FADIGA, E. und J.M. BROOKHART, Monosynaptic activation of different portions of the motor neuron membrane. *Amer. J. Physiol.* 198: 693-703, 1960.
76. FAULKNER, T.P. und J.H. MENNEAR, Studies on the anticonvulsant action of carbon dioxide in mice. *Life Sciences* 8: 277-282, 1969.
77. FISHMAN, A.P. (Herausg.) Symposium on the Plasma membrane. New York Heart Association, Inc., New York, 1962.
78. FLECKENSTEIN, A., Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1955.
79. FRANK, K. und M.C. BECKER, Microelectrodes for Recording and Stimulation. In: *Physical Techniques in Biological Research*, Vol. V, *Electrophysiological Methods*, Part A, W.L. NASTUK (Herausg.), Academic Press, London, New York, pp 22-87, 1964.
80. FRANK, K. und M.G.F. FUORTES, Stimulation of spinal motoneurons with intracellular electrodes. *J. Physiol. (London)* 134: 451-470, 1956.
81. FRANK, K. und M.G.F. FUORTES, Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes. *Fed. Proc.* 16: 39-40, 1957.
82. FRANK, K. und L. TAUC, Voltage-Clamp Studies of Molluscan Neuron Membrane Properties. In: *The Cellular Functions of Membrane Transport*, J. HOFFMANN (Herausg.), Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, pp 113-135, 1964.
83. FREDERKING, U., Experimentelle Epilepsie: Intrazelluläre Ableitungen vom senso-motorischen Cortex der Katze während elektrisch ausgelöster fokaler und generalisierter Krämpfe. Dissertation, Medizin. Fakul. Freie Universität, Berlin, 1967.
84. FREDERKING, U. und A. PETERSEN, Intracellular recordings of single nerve cells during focal or generalized seizures. 6. Int. EEG Kongress, Wien, *Clin. Neurophysiol. EEG-EMG*, pp 445-447, 1965.

85. FROST, J.D.Jr., EEG-intracellular potential relationships in isolated cerebral cortex. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 24: 434-443, 1968.
86. FUKAMI, Y., Postsynaptic potentials (PSP) in toad's spinal motoneurons due to muscle afferent volleys. *Jap.J.Physiol.* 11: 596-604, 1961.
87. GERLACH, J., Von dem Rückenmarke. In: Stricker (Herausg.) *Handbuch der Lehre von den Geweben*, Band 2, 1871.
88. GLOBUS, A. Persönliche Mitteilung, 1969.
89. GLÖTZNER, F. und O.-J.GRÜSSER, Membranpotential und Entladungsfolgen corticaler Zellen, EEG und corticales DC-Potential bei generalisierten Krampfanfällen. *Arch.Psychiat. Nervenkrh.* 210: 313-339, 1968.
90. GOLDENSOHN, E.S. und D.P.PURPURA, Intracellular potentials of cortical neurons during focal epileptogenic discharges. *Science*, 139: 840-842, 1963.
91. GOLDRING, S. und J.L.O'LEARY, Experimentally derived correlates between EEG and steady cortical potential. *J.Neurophysiol.* 14: 275-288, 1951.
92. GOLDRING, S., J.L.O'LEARY und R.B.KING, Single and repetitively evoked potentials in human cerebral cortex with DC-changes. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 10: 233-240, 1958.
93. GASSER, H.S. und H.T.GRAHAM, Potentials produced in the spinal cord by stimulation of the dorsal roots. *Americ.J. Physiol.* 103: 303-320, 1933.
94. GRAY, E.G., Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. *J.Anat.* 93: 420-433, 1959.
95. GRAY, E.G., Ultrastructure of synapses of the cerebral cortex and of certain specialisations of neuroglial membranes. In: *Electron Microscopy in Anatomy*, Boyd et al. (Herausg.) Edward Arnold, London, pp 54-73, 1961.
96. GRAY, E.G., A morphological basis for pre-synaptic inhibition? *Nature (London)* 193: 82-83, 1962.
97. GRAY, E.G., Electron microscopy of postsynaptic organelles of the spinal cord. *J.Anat.* 97: 101-106, 1963.
98. HAAS, H.G., Ein Vergleich zwischen Fluxmessungen und elektrischen Messungen am Myocard. *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 281: 271-281, 1964.
99. HAMLYN, L.H., The fine structure of the mossy fibre endings in the hippocampus of the rabbit. *J.Anat.* 96: 112-120, 1966.
100. HÁMORI, J., Identification in the cerebellar isles of Golgi II axon endings by aid of experimental degeneration. IIIrd European Regional Conference on Electron Microscopy, Prag, pp 291-292, 1964.

101. HÁMORI, J. und J.SZENTÁGOTHAÏ, The Purkinje cell baskets: Ultrastructure of an inhibitory synapse. *Acta Biol. Acad. Scie.Hung.* 15: 465-479, 1965.
102. HÁMORI, J. und J.SZENTÁGOTHAÏ, Identification under the electron microscope of climbing fibres and their synaptic contacts. *Exp.Brain Research* 1: 65-81, 1966.
103. HELD, H., Beiträge zur Struktur der Nervenzellen und ihrer Fortsätze. Zweite Abhandlung. *Arch.Anat.Physiol.(Leipzig)* 21: 204-294, 1897.
104. HIS, W., Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln, Leipzig, 1886.
105. HODGKIN, A.L., The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol.Rev.* 26: 339-409, 1951.
106. HODGKIN, A.L. The Conduction of Nervous Impulses. Liverpool University Press, Liverpool, 1964.
107. HODGKIN, A.L. und A.F.HUXLEY, Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. *J.Physiol.(London)* 116: 449-472, 1952.
108. HODGKIN, A.L. und A.F.HUXLEY, The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. *J.Physiol.(London)* 116: 473-496, 1952.
109. HODGKIN, A.L. und A.F.HUXLEY, The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. *J.Physiol.(London)* 116: 497-506, 1952.
110. HOLUBÁŘ, J., B.HANKE und V.MALÍK, Intracellular recording from cortical pyramids and small interneurons as identified by subsequent staining with the recording microelectrode. *Exp.Neurol.* 19: 257-264, 1967.
111. HORSLEY, V. und R.H.CLARKE, The structure and function of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31: 44-124, 1908.
112. HORVATH, F.E., S.SOLTYSIK und N.A.BUCHWALD, Spindles elicited by stimulation of the caudate nucleus and internal capsule. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 17: 670-676, 1964.
113. HUBBARD, J.I. und W.D.WILLIS, The effects of depolarization of motor nerve terminals upon the release of transmitter by nerve impulses. *J.Physiol.(London)* 194: 381-405, 1968.
114. HUFFMANN, G. und H.H.WIECK, Intracortical ausgelöste Makropotentiale der Katze und ihr Verhalten in der Hypoxie. *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 277: 491-501, 1963.
115. HUFFMANN, G., H.H.Wieck, F.J.KUHN, F.W.KOHLMANN und A.STAMMLER, Über die Einwirkung der Hypoxie auf die epicorticalen und caudatalen Potentiale nach Reizungen des Nucleus caudatus bei der Katze. *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 273: 466-482, 1961.

116. HULL, C.D., N.A. BUCHWALD und J. VIETH, Cortical intracellular analyses of responses to inhibitory and disinhibitory stimuli. *Brain Research* 6: 12-21, 1967.
117. HUMPHREY, D.R., Re-analysis of the antidromic cortex response: II. On the contribution of cells discharge and PSPs to the evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 25: 421-442, 1968.
118. ITO, M., Two extensive inhibitory systems for brain stem nuclei. In: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*. C. von EULER, S. SKOGLUND und U. SOEDERBERG (Herausg.) Pergamon Press, Oxford, pp 309-322, 1968.
119. ITO, M. und N. KAWAI, IPSP-receptive fields in the cerebellum for Deiter's neurons. *Proc. Jap. Acad.* 40: 762-764, 1964.
120. ITO, M., N. KAWAI, M. UDO, und N. SATO, Cerebellar-evoked disinhibition in dorsal Deiter's neurons. *Exp. Brain Research* 247-264, 1968.
121. ITO, M., P.G. KOSTYUK und T. OSHIMA, Further study on anion permeability in cat spinal motoneurons. *J. Physiol. (London)* 164: 150-156, 1962.
122. IWASAKI, S. und E. FLOREY, Inhibitory miniature potentials in the stretch receptor neurons of Crayfish. *J. gen. Physiol.* 53: 666-682, 1969.
123. JANZ, G.J. und D.J.G. IVES, Silver, silver chloride electrodes. *Ann. N.Y. Acad. Scie.* 148: 210-221, 1968.
124. JASPER, H.H. und J. DROOGLEEVER-FORTUYN, ~~Experimental studies on functional anatomy of petit mal epilepsy.~~ *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.* 26: 272-298, 1947.
125. JASPER, H. und C. STEFANIS, Intracellular oscillatory rhythms in pyramidal tract neurones in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 18: 541-553, 1965.
126. JUNG, R., Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokampf: Die Erregungsabläufe in corticalen und subcorticalen Hirnregionen bei Katze und Hund. *Arch. Psychiat. Nervenkrh.* 183: 206-244, 1949.
127. JUNG, R. und J.F. TÖNNIES, Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfantladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkrh.* 185: 701-735, 1950.
128. KAMEDA, K., R. NAGEL und V.B. BROOKS, Some quantitative aspects of pyramidal collateral inhibition. *J. Neurophysiol.* 32: 540-553, 1969.
129. KANDEL, E.R., W. FRAZIER und R. COGGESHALL, Opposite synaptic actions mediated by different branches of an identifiable interneuron in Aplysia. *Science* 155: 346-348, 1967.

130. KANDEL, E.R. und W.A.SPENCER, Excitation and inhibition of single pyramidal cells during hippocampal seizures. *Exp.Neurol.* 4: 162-179, 1961.
131. KANDEL, E.R., W.A.SPENCER und F.J.BRINLEY, Electrophysiology of hippocampal neurons. 1. Sequential invasion and synaptic organization. *J.Neurophysiol.* 24: 225-242, 1961.
132. KATZ, B., The transmission of impulses from nerve to muscle and the subcellular unit of synaptic action. *Proc.roy. Soc.B.* 155: 455-479, 1962.
133. KATZ, B. und R.MILEDI, A study of spontaneous miniature potentials in spinal motoneurons. *J.Physiol.(London)* 168: 389-422, 1963.
134. KEIDEL, W.D., Neuere Ergebnisse der Physiologie des Hörens. *Arch.Ohren-Nasen-Kehlkopfkrankh.* 185: 548-575, 1965.
135. KERKUT, G.A. und R.W.MEECH, Microelectrode determination of the intracellular chloride concentration in nerve cells. *Life Sciences* 5: 453-456, 1966.
136. KLEE, M.R., Persönliche Mitteilung. 1969.
137. KLEE, M.R. und W.HEISS, Strychnine effects on cell membrane properties. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 27: 683-684, 1969.
138. KLEE, M.R. und H.D.LUX, Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluss hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 2. Die Wirkung elektrischer Reizung des Nucleus caudatus. *Arch.Psychiat.Nervenkrh.* 203: 667-689, 1962.
139. KLEE, M.R. und K.OFFENLOCH, Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. *Science* 143: 488-489, 1964.
140. KLEE, M.R., K.OFFENLOCH und J.TIGGES, Crosscorrelation of electroencephalographic potentials and slow membrane transients. *Science* 147: 519-521, 1965.
141. KOIKE, H., Y.OKADA und T.OSHIMA, Accomodative properties of fast and slow pyramidal tract cells and their modification by different levels of their membrane potential. *Exp.Brain Research* 5: 189-201, 1968.
142. KOIKE, H., Y.OKADA, T.OSHIMA und K.TAKAHASHI, Accomodative behavior of cat pyramidal tract cells investigated with intracellular injection of currents. *Exp.Brain Research* 5: 173-188, 1968.
144. KUBOTA, M., H.SAKATA, K.TAKAHASHI und M.UNO, Location of recurrent inhibitory synapse on cat pyramidal tract cell. *Proc.Jap.Acad.* 41: 195-197, 1965.
- 143a. KRNEJEVIĆ, K., M.RANDIĆ und D.W.STRAUGHAN, An inhibitory process in the cerebral cortex, *J.Physiol.(London)* 184: 16-48, 1966.

143. KOSTIUK, P.G., Synaptic mechanism of central inhibition.
In: Progress in Brain Research Vol.22, Brain Reflexes,
E.A.ASRATYAN (Herausg.), Elsevier Publishing Co., Amsterdam,
pp 67-85, 1968.
145. LANDAU, W.M., G.H.BISHOP und M.H.CLARE, Site of excitation
in stimulation of the motor cortex. J.Neurophysiol. 28:
1206-1222, 1965.
146. LEBLANC, F.E. und CORDEAU, J.P., Modulation of pyramidal
tract cell activity by ventrolateral thalamic regions:
Its possible role in tremorogenic mechanisms. Brain Research
14: 255-270, 1969.
147. LEBOVIK, R., DICHTER, M und W.A.SPENCER, Recurrent excitation
in hippocampus. Fed.Proc. 28: 455, 1969.
148. LI, C.-L., The inhibitory effect of stimulation of a thala-
mic nucleus on neuronal activity in the motor cortex.
J.Physiol.(London) 144: 40-53, 1956.
149. LI, C.-L., Activity of interneurons in the motor cortex.
In: Reticular Formation of the Brain. H.H.JASPER (Herausg.)
Little, Brown & Co., Boston, pp 459-472, 1958.
150. LI, C.-L., Some properties of pyramidal neurones in motor
cortex with particular reference to sensory stimulation.
J.Neurophysiol. 2: 385-394, 1959.
151. LI, C.-L., Cortical intracellular potentials and their
responses to strychnine. J.Neurophysiol. 22: 436-450,
1959.
152. LI, C.-L., Cortical intracellular synaptic potentials.
J.cell.comp.Physiol. 58: 153-167, 1961.
153. LI, C.-L., Cortical intracellular synaptic potentials in
response to thalamic stimulation. J.cell.comp.Physiol.
61: 165-179, 1963.
154. LI, C.-L., Cortical intracellular synaptic potentials and
direct cortical stimulation. J.cell.comp.Physiol. 60:
1-16, 1962.
155. LILEY, A.W., The effects of presynaptic polarization on
the spontaneous activity at the mammalian neuromuscular
junction. J.Physiol.(London) 134: 427-443, 1956.
156. LLOYD, D.P.C., A direct central inhibitory action of
dromically conducted impulses. J.Neurophysiol. 4: 184-190,
1941.
157. LORENTO de NÓ, R., Studies on the structure of the cerebral
cortex. II.Continuation of the study of the ammonic system.
J.Psychol.Neurol. (Leipzig) 46: 113-117, 1934.
158. LORENZO, A.J.de, Electron microscopy of the cerebral cortex
I.The ultrastructure and histochemistry of synaptic junc-
tions. Bull.Johns Hopk. 108: 258-279, 1961.

159. LUX, H.D. und M.R.KLEE, Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluss hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 1. Die Wirkung elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern. Arch.Psychiat.Nervenkrh. 203: 648-666, 1962.
160. LUX, H.D. und A.C.NACIMIENTO, Membranpotentialänderungen von Zellen des motorischen Cortex nach Reizung im spezifischen Thalamus. Pflüg.Arch.ges.Physiol. 278: 66, 1963.
161. LUX, H.D., A.C.NACIMIENTO und O.D.CREUTZFELDT, Gegenseitige Beeinflussung von post-synaptischen Potentialen corticaler Nervenzellen nach Reizung in unspezifischen und spezifischen Kernen des Thalamus. Pflüg.Arch.ges.Physiol. 281: 170-180, 1964.
162. MACH, E., Über die Wirkung der räumlichen Vertheilung des Lichtreizes auf die Netzhaut. Akademie der Wiss.Wien, Sitzungsber., Math.-nat.-Cl. 52 Abt.2: 303-322, 1865.
163. MACH, E., Über die physiologische Wirkung räumlich vertheilter Lichtreize. Akademie der Wiss.Wien, Sitzungsber., Math.-nat.-Cl. 54 Abt.2: 393-408, 1866.
164. MALLIANI, A. und PURPURA, D.P., Intracellular studies of the corpus striatum. II. Patterns of synaptic activities in lenticular and entopeduncular neurons. Brain Research 6: 341-354, 1967.
165. MARIN-PADILLA, M., Origin of the pericellular baskets of the pyramidal cells of the human motor Cortex: A Golgi study. Brain Research 14: 633-646, 1969.
166. MATSUMOTO, H. und C.AJMONE-MARSAN, Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. Exp.Neurol. 9: 268-304, 1964.
167. MATSUMOTO, H., G.F.AYALA und R.J.GUMNIT, Neuronal behavior and triggering mechanism in cortical epileptic focus. J.Neurophysiol. 32: 688-703, 1969.
168. McILWAIN, J.T. und O.D.CREUTZFELDT, Microelectrode study of synaptic excitation and inhibition in the lateral geniculate nucleus of the cat. J.Neurophysiol. 30: 1-21, 1967.
169. McKAY, D.M., Possible information processing functions of inhibitory mechanisms. In: Structure and Functions of Inhibitory Mechanisms, C.vonEULER, S.SKOGLUND und U.SOEDERBERG (Herausg.), Pergamon Press, Oxford, pp 529-535, 1968.
170. METTLER, F.A., Anatomy of the basal ganglia. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol VI, P.J.VINKEN und G.W.BRUYN (Herausg.), North-Holland Publishing Co., Amsterdam pp 1-55, 1968.

171. NACIMIENTO, A.C., H.D. LUN und O.D. CREUTZFELDT, Postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex nach elektrischer Reizung spezifischer und unspezifischer Thalamuskern. Pflüg.Arch.ges.Physiol. 281: 152-169, 1964.
172. NAKAJIMA, S. und K. TAKAHASHI, Posttetanic hyperpolarization and electrogenic Na⁺ pump in stretch receptor neurone of crayfish. J.Physiol.(London) 187: 105 , 1966.
173. NICHOLLS, J.G. und BAYLOR, D.A., Long-lasting hyperpolarization after activity of neurons in leech central nervous system. Science 162: 279-281, 1968.
174. NISHI, S. und K. KOKETSU, Origin of ganglionic inhibitory postsynaptic potential. Life Sciences 6: 2049, 1967.
175. O'LEARY, J.L. und S. GOLDRING, Changes associated with forebrain excitation process: D.C. potentials of the cerebral cortex. In: Handbook of Physiology, Williams & Wilkins, Baltimore, pp 315-328, 1959.
176. OSHIMA, T., Studies of pyramidal tract cells. In: Basic Mechanisms of the Epilepsies, H.H. JASPER, A.A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.), Little, Brown & Co., Boston, pp 253-261, 1969.
177. PALADE, G.E. und S.L. PALAY, Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. Anat.Rec. 118: 335, 1954.
178. PALAY, S.L., Synapses in the central nervous system. J.biophys.biochem.cytol. 2: 193-202, 1956.
179. PALAY, S.L., S.M. MCGEE-RUSSELL, S. GORDON und M.A. GRILLO, Fixation of neural tissue for electron microscopy by perfusion with solutions of osmium tetroxide. J.cell.Biol. 12: 385-410, 1962.
180. PATTON, H.D. und V.E. AMASSIAN, Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. J.Neurophysiol. 17: 345-363, 1954.
181. PFALZ, R., Einfluß schallgereizter efferenter Hörbahnanteile auf den de-afferentierten Nucleus cochlearis (Meerschweinchen). Pflüg.Arch.ges.Physiol. 274: 533-552, 1962.
182. PHILLIPS, C.G., Intracellular records from Betz cells in the cat. Quart.J.exp.Physiol. 41: 58-69, 1956.
183. PHILLIPS, C.G., Actions of antidromic pyramidal volleys on single Betz cells in the cat. Quart.J.exp.Physiol. 44: 1-25, 1959.
184. PHILLIPS, C.G., Some properties of pyramidal neurones of the motor cortex. In: Ciba Symposium: The Nature of Sleep, G.E.W. WOLSTENHOLME und M.O'CONNOR (Herausg.), J. & A. Churchill, London, pp 4-24, 1961.

185. PINSKER, H. und E.R.KANDEL, Synaptic activation of an electrogenic sodium pump. *Science* 163: 931, 1969.
187. POLIAKOV, G.J., On the structural mechanisms of functional states in neurons of the cerebral cortex. In: *Progr. in Brain Research*, Vol. 22, Brain Reflexes, E.A.ASRATYAN (Herausg.), Elsevier Publishing Co., Amsterdam, pp 93-106, 1968.
188. POLLEN, D.A., Intracellular studies of cortical neurons during thalamic induced wave and spike. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 17: 398-404, 1964.
189. POLLEN, D.A., On the generation of neocortical potentials. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, H.H.JASPER, A.A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.), Little, Brown & Co., Boston, pp 411-420, 1969.
190. POLLEN, D. und C. AJMONE-MARSAN, Cortical inhibitory post-synaptic potentials and strychninization. *J. Neurophysiol.* 28: 342-358, 1965.
191. POLLEN, D.A. und H.D.LUX, Conductance changes during inhibitory postsynaptic potentials in normal and strychninized cortical neurons. *J. Neurophysiol.* 29: 369-381, 1966.
192. POLLEN, D.A., und H.D.LUX, Intrinsic triggering mechanisms in focal paroxysmal discharges. *Epilepsia* 7: 16-22, 1966.
193. POLLEN, D.A., P. PEROT und K.H. REID, Experimental bilateral wave and spike from thalamic stimulation in relation to level of arousal. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 15: 1017-1028, 1963.
194. POLLEN, D.A., K.H. REID und P. PEROT, Micro-electrode studies of experimental 3/sec wave and spike in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 17: 57-67, 1964.
195. POLLEN, D.A. und P.G. SIE, Analysis of thalamic induced wave and spike by modifications in cortical excitability. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 17: 154-163, 1964.
196. PRINCE, D., Inhibition in "epileptic" neurons. *Exp. Neurol.* 21: 307, 1968.
197. PRINCE, D., The depolarization shift in "epileptic" neurons. *Exp. Neurol.* 21: 467, 1968.
198. PRINCE, D., Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch. Neurol.* 16: 194, 1967.
199. PROCTOR, F., D. PRINCE und F. MORRELL, Primary and secondary spike foci following depth lesions. *Arch. Neurol.* 15: 151-162, 1966.
200. PURPURA, D.P. und J.G. McMURTY, Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J. Neurophysiol.* 28: 166-185, 1965.

201. PURPURA, D.P. und R.J.SHOFFER, Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. I. Effects of injected hyperpolarizing currents on evoked membrane potential changes. *J.Neurophysiol.* 117-132, 1964.
202. PURPURA, D.P., R.J.SHOFFER und F.S.MUSGRAVE, Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. II. Patterns of synaptic activities in pyramidal and nonpyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 27: 133-151, 1964.
203. RALL, W.; Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. In: *Neural Theory and Modeling*, R.F.REISS (Herausg.), Stanford University Press, Stanford, pp 73-97, 1964.
204. RALL, W., Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. *J.Neurophysiol.* 30: 1138-1168, 1967.
205. RAMÓN-Y-CAJAL, S., Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev.trim.de Histologia normal y patológica*, 1888.
206. RAMÓN-Y-CAJAL, S., *Histologie de système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Band 2. Maloine, Paris, 1911.
207. RANKE, O.F., *Physiologie des Zentralnervensystems vom Standpunkt der Regelungslehre*. W.D.KEIDEL (Herausg.), Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 1960.
208. REINOSO-SUÁREZ, F., *Topographischer Hirnatlas der Katze*. E.Merck A.G., Darmstadt, 1961.
209. RENSHAW, B., Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots. *J.Neurophysiol.* 9: 191-204, 1946.
211. ROBERTIS, E.De, Ultrastructure and cytochemistry of the synaptic region: The macromolecular components involved in nerve transmission are being studied. *Science* 156: 907-914, 1967.
212. ROBERTIS, E.de, IRALDI, A.P.de, G.RODRIGUEZ und C.J.GOMEZ, On the isolation of nerve endings and synaptic vesicles. *J.Biophys.Biochem.Cytol.* 9: 229-242, 1961.
213. ROSENTHAL, J., H.J.WALLER und V.E.AMASSIAN, An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation. *J.Neurophysiol.* 30: 844-858, 1967.
214. SAWA, M., N.MARUYAMA und S.KAJI, Intracellular potentials during electrically induced seizures. *Electroenceph.clin. Neurophysiol.* 15: 209-220, 1963.
215. SAWA, M., N.MARUYAMA, S.KAJI und K.NAKAMURA, Action of strychnine to cortical neurons. *Jap.J.Physiol.* 16: 126, 1966.

216. SCHLAG, J., Reactions and interactions to stimulation of the motor cortex of the cat. *J.Neurophysiol.* 29: 44-71, 1966.
217. SCHLAG, J., und R.BALVIN, Sequence of events following synaptic excitation of pyramidal neurons of the motor cortex. *J.Neurophysiol.* 27: 334-365, 1964.
218. SCHMIDT, R.F., The functional organization of presynaptic inhibition of mechanoreceptor afferents. In: *Structure and Functions of Inhibitory Neuronal Mechanisms*, C.von EULER, S.SKOGLUND und U.SOEDERBERG (Herausg.), Pergamon Press, Oxford, pp 227-233, 1968.
219. SCHWAN, H.P., Determination of Biological Impedances. In: *Physical Techniques in Biological Research*, Vol. VI. *Electrophysiological Methods*, Part B, W.L.NASTUK (Herausg.), pp 323-407, 1963.
220. SCHWAN, H.P., Electrode polarization impedance and measurements in biological materials. *Ann.N.Y.Acad.Scie.* 148: 191-209, 1968.
221. SECHENOV, J., *Ausgesuchte Werke, Staatliches Verlagshaus für Biologische und Medizinische Literatur, Moskau, Leningrad*, 1935.
222. SHERRINGTON, C.S., Decerebrate rigidity and reflex co-ordination of movements. *J.Physiol.(London)* 22: 319-332, 1898.
223. SHERRINGTON, C.S., *Integrative action of the nervous system*. New Haven, London, Yale University Press, 1906 Reprint, 1947.
224. SPATZ, H., Über die Anatomie, Entwicklung und Pathologie des Neocortex. *Livre jubilaire du Dr.L.von Bogaert*. *Acta medica belgica*, 766-799, 1962.
225. SPECKMANN, E.J. und H.CASPERS, Relations between EEG activity and postsynaptic potentials of spinal motoneurons during seizures discharges. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 27: 680-687, 1969.
226. SPECKMANN, E.J. und H.CASPERS, Verschiebungen des corticalen Bestandpotentials bei Veränderungen der Ventilationsgröße. *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 310: 235-250, 1969.
227. SPEHLMANN, R., O.D.CREUTZFELDT und R.JUNG, Neuronale Hemmung im motorischen Cortex nach elektrischer Reizung des Caudatum. *Arch.Psychiat.Nervenkrh.* 201: 332-354, 1960.
228. SPENCER, W.A. und E.R.KANDEL, Synaptic inhibition in seizures. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, H.H. JASPER, A.A.WARD Jr. und A.POPE (Herausg.), Little, Brown & Co., Boston, pp 575-603, 1969.
229. STEFANIS, C. und H.JASPER, Intracellular microelectrode studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 27: 828-854, 1964.

229. STEFANIS,C. und H.JASPER, Intracellular microelectrode studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 27: 828-854, 1964.
230. STEFANIS,C. und H.JASPER, Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 27: 855-877, 1964.
231. STEFANIS,C. und H.JASPER, Strychnine reversal of inhibitory potentials in pyramidal tract neurons. *Int.J.Neuropharmacol.* 4: 125-138, 1965.
232. SUGAYA,E., S.GOLDRING und J.L.O'LEARY, Intracellular potentials associated with direct cortical response and seizures discharges in cat. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 17: 661-669, 1964.
233. SUZUKI,H. und Y.TUKAHARA, Recurrent inhibition of the Betz cell. *Jap.J.Physiol.* 13: 386-398, 1963.
234. SZENTÁGOTHAJ,J., The structure of the synapses in the lateral geniculate body. *Acta anat. (Basel)* 55: 166-185, 1963.
235. SZENTÁGOTHAJ,J., The synapses of short local neurons in the cerebral cortex. *Symp.Biol.Hung.* 5: 251-276, 1965.
236. SZENTÁGOTHAJ,J. The use of degeneration methods in the investigation of short neuronal connexions. In: *Progr.in Brain Research*, Vol.14, Dgeneration Patterns in the Nervous System, M.SINGER und J.P.SCHADE (Herausg.), Elsevier Publishing Co.,Amsterdam, pp 1-30, 1965.
237. TAKAHASHI,K., K.KUBOTA und M.UNO, Recurrent facilitation in cat pyramidal tract neurons. *J.Neurophysiol.* 30: 22-34, 1967.
238. TAUC,L. und H.M.GERSCHENFELD, Cholinergic transmission for both excitation and inhibition in molluscan central synapses. *Nature (London)* 192: 366-367, 1961.
239. TERZUOLO,C.A. und T.ARAKI, An analysis of intra-versus extracellular potential changes associated with activity of single spinal motoneurons. *Ann.N.Y.Acad.Scie.* 94: 547-558, 1961.
240. TOSTESON,D.C., Active transport, genetics, and cellular evolution. *Fed.Proc.* 22: 19-26, 1963.
241. TOYAMA,K., N.TSUKAHARA und M.UNO, Nature of the cerebellar influences upon the red nucleus neurons. *Exp.Brain Research* 4: 292-309, 1968.
242. UCHIZONO,K., Characteristics of excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system of the cat. *Nature (London)* 207: 642-643, 1965.

243. VOLLE, R.L. und G.B.KOELLE, The physiological role of acetylcholinesterase (ACHE) in sympathetic ganglia. *J.Pharmacol.exp.Therap.* 133: 223-240, 1961.
244. VIETH, J.B., Biopotentiale. *Elektromedizin* (Heft 3), 1970.
245. VIETH, J.B. und U.KNEISE, Depression und Potentiation in corticalen Zellen. *Pflüg.Arch.ges.Physiol.* 307: 126, 1969.
246. VIETH, J.B. und U.KNEISE, Reaktionen und Interaktionen im Cortex wirksamer Reize. *Z.EEG-EMG* 1: 48, 1970.
247. VIETH, J.B., U.KNEISE und K.KOMPOSCH, Cortical intracellular responses to interacting stimuli. *Electroenceph. clin.Neurophysiol.* 27: 680-681, 1969.
248. VIETH, J. und D.PREISS, Weitere Untersuchungen zur Wirkung des Segontin^R auf das Zentral-Nerven-System. *Arch.int. pharmacodyn.* 162: 283-302, 1966.
249. WAGNER, R., Rückkoppelung und Regelung: Ein Urprinzip des Lebens (mit Nachtrag). *Naturwiss.* 48: 235-246, 1961.
250. WALBERG, F., Morphological correlates of postsynaptic inhibitory processes. In: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*, C.von EULER, S.SKOGLUND und U.SOEDERBERG (Herausg.), Pergamon Press, Oxford, pp 7-14, 1968.
251. WALBERG, F. und J.JANSEN, Cerebellar corticovestibular fibers in the cat. *Exp.Neurol.* 3: 32-52, 1961.
252. WALDEYER, W., Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Zentralnervensystems. *Deutsche med.Wschr.* 17: 1213-1218, 1244-1296, 1331-1332, 1352-1356, 1891.
253. WALL, P.D., Excitability changes in afferent fibre terminations and their relation to slow potentials. *J.Physiol.* (London) 142: 1-21, 1958.
254. WATANABE, S. und O.D.CREUTZFELDT, Spontane postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex der Katze. *Exp.Brain Research* 1: 48-64, 1966.
255. WEBER, E.F.W. und E.H.WEBER, *Experimenta physiologica in theatro anatomico*. *Annali Universali di Medicina*, Milano 116: 225-233, 1845.
256. WEIR, S. und P.G.SIE, Extracellular unit activity in cat cortex during the spike-wave complex. *Epilepsia* (Amstd.) 7: 30, 1960.
257. WHITTAKER, V.P. und E.G.GRAY, The synapse: Biology and Morphology. *Brit.med.Bull.* 18: 223-228, 1962.
258. WIECK, H.H., Zum Begriffe der Syndromgenese. *Med.Welt* 22: 1183-1185, 1961.

259. WILSON, V.J. und P.R.BURGESS, Disinhibition in the cat spinal cord. *J.Neurophysiol.* 25: 392-404, 1962.
260. WOODBURY, J.W., The Cell Membrane: Ionic and Potential Gradients and Active Transport, In: *Physiology and Biophysics, Section I, Biophysics of the Cell Membrane*, T.C.RUCH und H.D.PATTON (Herausg.), W.B.Saunders, Philadelphia, London, pp 1-25, 1966.

